

217
201



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**LA HEMOSTASIA Y SUS COMPLICACIONES
EN EL PACIENTE CLINICO.**

T E S I S

Que para obtener el Título de
CIRUJANO DENTISTA

P r e s e n t a n

**JUAN ALFREDO HERNANDEZ RODRIGUEZ
RAYMUNDO ACEVEDO MORENO**

Revisó y autorizó
[Firma]



México, D. F.

1986



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 está 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.

C O N T E N I D O

Introducción.....	1
Histología de las Plaquetas.....	2
Fisiología de la Hemostasia.....	17
Mecanismo de la Coagulación.....	23
Anomalías del mecanismo de la Coagulación.....	26
Trombastenia.....	31
Trombocitopatía.....	33
Trombopatía.....	34
Telangiectasia.....	36
Púrpuras.....	39
Púrpura Trombocitopénica.....	40
Púrpura Trombocitopénica Idiopática.....	45
Púrpura Trombocitopénica Neonatal.....	53
Púrpura Trombocitopénica Neonatal Inmune.....	53
Púrpura Neonatal y el Síndrome de Rubéola.....	54
Púrpura Neonatal e ingestión materna de drogas....	56
Púrpura Trombocitopénica Trombótica o Trombohemolítica.	58
Púrpuras no Trombocitopénicas.....	62
Púrpura Alérgica.....	64
Púrpura Infecciosa.....	66
Otros tipos.....	68
Hemorragia.....	69
Hemostasis.....	70
Coagulación.....	71
Alteraciones Fisiológicas.....	66
Historia Clínica.....	79
Pruebas de Laboratorio.....	82
Farmacología.....	89
Anticoagulantes.....	89
Coagulantes o Hemostáticos.....	96
Urgencias en el consultorio dental.....	108
Conclusión.....	111
Bibliografía.....	113

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

La sangre como elemento vital de nuestro organismo, esta expuesto a muchas y muy variadas anomalías, - que llegan a ocasionar enfermedades tales como la Anemia, Policitemia, Leocopenia, Leucemia, Púrpura, Trombocitopenia, Trombopatía, Telansectasia y Hemofilia.

Es tan amplia la variedad de estas enfermedades - y son tantas las manifestaciones orales que pueden originar o contribuir a las infecciones, pueden ser causantes de hemorragias tumefacciones y pueden dar signos y síntomas en los tejidos bucales, como son: Encías palidas, encías rojo púrpuras, hipertrofia gingival, encías sangrantes, afecciones oseas, etc.

Dada la amplitud de estas enfermedades éste trabajo sólo se referirá a las relacionadas con las Plaquetas como parte importante de los procesos hemorrágicos.

Las Plaquetas juegan un papel fundamental en la hemostasis aunado a los factores de la coagulación. Tomando en cuenta las alteraciones fisiológicas, historia clínica y pruebas de laboratorio, así como la farmacología y las urgencias en el consultorio dental.

PLAQUETAS

Los Trombocitos o Plaquetas de la sangre constituyen una parte esencial del mecanismo hemostático del cuerpo: tienen importancia en la trombosis y en la coagulación de la sangre.

Se consideran nacidas de células mesenquimatosas primitivas.

MEGACARIOBLASTOS

Los Megacarioblastos, que sólo se encuentran en la médula ósea en circunstancias especiales, son más voluminosas que las demás células blásticas, su protoplasma es de color azul pálido, el núcleo redondo u oval tiene estructura cromatínica finamente dividida y puede presentar en número variable de pequeños nucleólos.

PROMEGACARIOCITO

Los Promegacariocitos se consideran intermedios entre los megacarioblastos y los megacariocitos. El núcleo de forma similar a la del megacariocito contiene nucleólos rodeados de una estructura cromatínica bastante gruesa. El citoplasma contiene cierto número de pequeños gránulos de color rojo purpúreo.

MEGACARIOCITO

Está demostrado que los megacariocitos circulan en pequeño número en la sangre venosa de las personas normales y gran número en la sangre venosa de los cancerosos. La mayor parte de megacariocitos se descubren en la médula ósea. Constituyen células muy voluminosas -- que suelen tener diámetro de 50 a 60 micras. El núcleo generalmente multilobulado, se tiñe de color azul claro y contiene gran número de gránulos rojos purpúreos. Estos gránulos muchas veces se observan en agregados.

TROMBOCITO O PLAQUETA

Los Trombocitos o Plaquetas, son los elementos teñidos más pequeños que se observan en la sangre periférica. Generalmente tienen diámetro de 2 a 4 micras, pero en algunos estados patológicos y en frotis de sangre obtenida con un anticoagulante, las plaquetas se observan mucho más voluminosas, en tales circunstancias pueden tener dimensiones parecidas a los de un linfocito pequeño.

Estos elementos no tienen núcleos, teñidos con el colorante de Wright parecen formados por un citoplasma pálido, que contiene un número elevado de gránulos de color rojo púrpura.

Las plaquetas se encuentran en sangre circulante - en número que se ha calculado entre 250 000 y 350 000 - por mm^3 .

LAS PLAQUETAS SON MUY NECESARIAS PARA:

- 1.- Formar trombos hemostáticos.
- 2.- Proporcionar factor plaquetario.
- 3.- La coagulación intrínseca.

Cuando la cifra de plaquetas desciende de la escala normal a unos 50 000 elementos por mm^3 , el paciente desarrolla una tendencia hemorrágica potencial. Posee - cantidades suficientes de trombocitos para hacer frente a las sobrecargas hemostáticas ordinarias, pero puede - sangrar con exceso tras una intervención quirúrgica que deje superficies cruentes. Si la cifra de trombocitos - desciende a menos de 20 000 por mm^3 , el paciente presenta una grave diatesis hemorrágica caracterizada por:

- 1.- Petequias pequeños puntos púrpuraseos y equimosis en la piel.
- 2.- Resumamiento de las mucosas e hipermenorrea.
- 3.- Peligro de hemorragia en el S.N.C. o tras una intervención quirúrgica o una simple extracción dentaria.
- 4.- Inexistencia de hemorragia extensa de los teji

dos profundos o de las articulaciones que caracterizan las pérdidas sanguíneas en los trastornos graves de los factores plasmáticos de la coagulación como la hemofilia.

ESTUDIOS DE LAS PLAQUETAS EN EL LABORATORIO
CON EL M/L.

En las preparaciones vivientes de capilares en los que circula sangre, las plaquetas son discos ovaes bi-convexos. En los frotis sanguíneos ordinarios las plaquetas tienden a aglutinarse y por lo tanto, se ven en acúmulos. Sin embargo la búsqueda suficiente suele descubrir plaquetas aisladas alguna vez y con el objetivo de inmersión de aceite estas tienen un aspecto plano redondeado (porque las plaquetas tienden a extenderse en las superficies) y revelan dos componentes: primero, la mayor parte de la plaqueta está constituida por una sustancia básica bastante clara, que toma color azul pálido nada más con la coloración hemática, y se denomina su hialómero. La segunda parte de la plaqueta está dispuesta por lo general hacia su zona central y toma color intenso, (azul purpúreo o rojo) este componente se denomina granulómero, porque el material toma color y tiene a menudo la forma de gránulo. A veces el granulómero se manifiesta como un acúmulo sólido de material que en la sangre normal puede deberse a un cambio que ha ocurrido antes que la plaqueta se fijara y se tiñera. Algunas veces las plaquetas tienen seudópodos espiculados que se extienden desde la periferia del hialómero. Si la sangre es normal, este efecto puede deberse tam-

bién a cambios que ocurrieron después de que la sangre fue extraída pero antes de que se fijara la plaqueta.-- De todas maneras en condiciones anormales las plaquetas pueden tener aspectos distintos. Se ha sugerido que -- las plaquetas más jóvenes tienen aspecto un tanto distinto del que se observa en las plaquetas más viejas. Sin embargo, lo que puede aprenderse de la morfología de las plaquetas con el M/L no es mucho comparado con lo que puede aprenderse con el M/E, como se verá después.

MANERA EN QUE SE ENCUENTRAN LAS PLAQUETAS.

El recuento se hace con el M/L. Para conservar -- los preparados de modo que se puedan contar como entidades individuales, es necesario mezclar la sangre tomada del cuerpo con un antiaglutinante de inmediato. Las plaquetas de la sangre que contienen antiaglutinantes se pueden contar por el método indirecto o por el método directo. En el primero se coloca una gota de solución antiaglutinante estéril en la piel limpia y se hace una punción a través de la gota, de modo que la sangre fluya hacia el anticoagulante. A continuación se hacen -- frotis de la mezcla en una laminilla, y se tiñe como -- frotis de sangre. Se determina a continuación en número de plaquetas en relación con el número de eritrocitos en varias zonas del frotis. Por ejemplo, si hay -- áreas representativas que señalan un promedio de seis -

por cada 100 eritrocitos, y a continuación se hace un recuento adecuado de los mismos a partir de una gota fresca de sangre, se puede calcular el número de plaquetas por mm^3 de sangre con cierta precisión. Por ejemplo, si el recuento de eritrocitos fue de 4 000 000 por mm^3 de sangre, el recuento de plaquetas será de 6/100 de ----- 4 000 000 o sea 240 000 por mm^3 .

Con el método directo no se coloca ningún líquido antiaglutinante a nivel de la zona de punción. En su lugar se aspira un volumen determinado de sangre con una pipeta que contiene una cantidad medida de antiaglutinante y los dos se mezclan perfectamente. Se añade un poco de colorante al antiaglutinante para tefir las plaquetas de manera que puedan verse y distinguirse de los glóbulos rojos al examinar una parte de la mezcla en una cámara cuantaglóbulos, donde puede efectuarse el recuento de los eritrocitos y el recuento de las plaquetas en una misma preparación con el microscopio de luz ordinario.

El microscopio de fase ha demostrado ser muy útil para contar plaquetas; probablemente constituya el mejor método actualmente disponible para efectuar un recuento directo con este instrumento.

ESTRUCTURA FINA DE LAS PLAQUETAS.

Los cortes de plaquetas se preparan a menudo a partir de material fijado primero en glutaraldehído y a -- continuación en tetraóxido de osmio. Se pueden utilizar otros métodos especiales para demostrar con más claridad ciertas inclusiones, pero se obscurecerán algunos otros componentes.

Vistas con el M/E las plaquetas tienen una forma -- un tanto irregular y varían entre ovoideas y redondas, -- la diferencia depende probablemente del plazo en el que se corta una plaqueta ovoidea, cada paquete está encerrada por una membrana de la misma clase que recubre -- las células (unidad membrana) y la misma membrana a su vez está cubierta con una película delgada de material amorfo de túnica celular que contiene carbohidratos de densidad electrónica baja.

HIALOMERO, MICROTUBULOS Y FILAMENTOS.

El hialómero aparece como material granuloso homogéneo y fino en general pero contiene cerca de su periferia, tanto microtúbulos como filamentos. El primero, visto en corte transversal, se manifiesta como haces compactos con los extremos opuestos de la plaqueta. Cuando se seccionan en sentido longitudinal puede verse que estos filamentos hacen un arco paralelo a la membrana --

plasmática, justamente por debajo de la misma. Probablemente funciona como esqueleto para conservar la forma ovoideca de la plaqueta. Se cree que los filamentos están relacionados con microtúbulos, justamente superficiales a los mismos o dispersados en realidad entre ellos. Se cree que los filamentos confieren a las plaquetas las propiedades de contractibilidad y por lo tanto les permite cambiar de forma.

Un poco más en la profundidad de la plaqueta se encuentran diversos componentes del granulómero mediante microscopía óptica; estos se describirán a continuación.

ESTRUCTURA FINA DE LOS COMPONENTES DE LOS GRANULOMEROS.

1.- GRANULOS ALFA; Estos constituyen la mayor parte de los gránulos de color que se ven con el M/L. En el M/E los gránulos alfa son redondos u ovoideos y miden de 0.2 a 0.3 micras de diámetro. Su contenido de material en partículas finas está agregado más o menos en la parte más central del gránulo, de modo que hay una zona menos densa a los electrones entre la masa principal de las substancias del gránulo y su membrana circundante. Los gránulos alfa contiene muchas substancias relacionadas con la función plaquetaria. Estos gránulos provienen del citoplasma de los megacariocitos de los cuales se desprenden las plaquetas. Como están cubier-

tos con membranas y contienen enzimas, son de la naturaleza de las vesículas secretorias intracitoplásmicas o lisosomas.

2.- MITOCONDRIAS; Estas se conocen en las plaquetas con el nombre de gránulos beta, terminología cuyo uso debe ser desalentado. Sólo se encuentran una o dos mitocondrias en un corte delgado de una plaqueta; son pequeñas y por lo general contienen dos o tres crestas.

3.- SIDEROSOMAS; Son vesículas redondeadas con un contenido claro, excepto por cuanto la superficie interna de la membrana que rodea cada una, está revestida de pequeños gránulos densos de 55°A de diámetro. Como ésta es la dimensión de las partículas de ferritina (que contienen hierro), las vesículas que contienen este gránulo se denominan siderosomas, (sider indica relación con el hierro). Los siderosomas se denominan también gránulos delta,

4.- GRANULOS MUY DENSOS; En plaquetas de conejo, Silver y Gardner han demostrado recientemente un gránulo que es más denso que ninguno de los otros gránulos, observados hasta aquí en las plaquetas, por lo tanto lo han denominado VDG (very dense granule) frecuentemente el contenido de este gránulo rodeado de membrana tiene una posición más o menos excéntrica, dejando un espacio

ancho que parece vacío, entre el grano y la membrana unitaria que lo contiene, El número de estos gránulos observados en las plaquetas obtenidas de diversas especies varía, en general, según la proporción de serotonina contenida en las plaquetas, (la serotonina es un sustancia que puede provocar contracción del músculo de las arteriolas y arterias o en algunos casos, su relajación). Pruebas histoquímicas que pueden utilizarse con el M/E parecen confirmar que la serotonina se halla localizada en los gránulos muy densos. Las plaquetas del hombre no contienen mucha serotonina, y estos gránulos no suelen ser tan numerosos como en las plaquetas de conejo que contienen gran cantidad de serotonina.

5.- GRANULOS DE GLUCOGENO; Son gránulos muy pequeños distribuidos en las plaquetas en pequeños grupos, o en acúmulos de varios centenares.

6.- RIBOSOMAS; No son frecuentes en las plaquetas; cuando existen se cree que indican que la formación de la plaqueta fue lo suficientemente reciente para que haya arrastrado consigo algunos ribosomas del citoplasma del megacariocito.

7.- UN SISTEMA DE TUBULOS Y VESICULAS; Este sistema suele describirse como conteniendo también vacuolas; pero como estas no esencialmente agujeros, y los descri

tos en las plaquetas tienen paredes membranosas, y por lo tanto son estructuras.

Se cree que el sistema de túbulos y vesículas tienen dos divisiones principales. La primera se describe como un sistema conectado a la superficie, lo cual significa que túbulos y vesículas del mismo comunican con la superficie, además, la superficie interna de las membranas de la vesículas del sistema muestran el mismo tipo de revestimiento que contiene carbohidratos como en las membranas que rodean las plaquetas. Como se ha comprobado que las plaquetas son fagocíticas, parece lógico pensar que los componentes del sistema conectado a la superficie guardan relación con la captación de sustancias hacia el interior de las plaquetas.

La segunda parte del sistema se denominan sistema-tubular denso porque los túbulos membranosos del sistema contienen un material que es bastante rico en electrones. Probablemente los componentes de este sistema-provengan del aparato de Golgi de los megariocitos que forman plaquetas. Sería interesante saber la función de los componentes de este sistema.

ESTUDIO DE LA FORMACION DEL TAPON PLAQUETARIO CON M/E.

Los estudios con M/E han demostrado que las plaquetas pasan por dos etapas en la formación de un tapón. Primero se unen y adhieren entre sí en la aglutinación.

Sus organitos se agrupan hacia sus centros y se forman pseudópodos en su superficie. En la etapa que sigue, denominada trombocitólisis (también llamada metamorfosis-viscosa), se desintegran sus diversos gránulos, lo mismo que sus membranas plasmáticas circundantes. Por último, las plaquetas se desaparecen como estructuras individuales y se fusionan en una masa cohesiva.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA FORMACION DEL TAPON PLAQUETARIO.

Las investigaciones sobre función de las plaquetas han demostrado la existencia de dos substancias importantes para la formación de tapones, a saber. ADP (adenosindifosfato) y colágena. La primera substancia se forma por desintegración del ATP que existe en toda célula. La enzima que origina esta desintegración se halla en la plasma. Por lo tanto, el orden de producción de acontecimientos al formarse un tapón de plaquetas, puede ser que la lesión de un vaso sanguíneo y la lesión de sus células libere ATP, este se desintegra en ADP. Esta última substancia estimula la acumulación de plaquetas unas con otras. Es interesante que en experiencias in vitro plasma rico en plaquetas y ADP solo ocurre una etapa de aglutinación. El plasma desnaturaliza el ADP, y cuando ya no queda nada, las plaquetas se separan; en última instancia recuperan su estado natural. La acción de la colágena, la segunda substancia impor-

tante para la acumulación probablemente complemente la del ADP, sin embargo, la colágena provoca trombocitólisis después de la etapa de aglutinación. Por lo tanto, en contraste con la acción del ADP, la de la colágena es irreversible.

En condiciones normales las plaquetas de la sangre circulante no entran en contacto con la colágena. Si bien hay colágena en las paredes de los vasos sanguíneos. Las plaquetas de la sangre están separadas de ella por el endotelio continuo que reviste los vasos sanguíneos. Sin embargo, la elastina existe en mayor cantidad en las paredes de las arterias que la colágena. Las plaquetas entran en contacto directo con la colágena si se corta una pared arterial. Además, en enfermedades degenerativas de las arterias muchas veces hay un intento de proceso reparador, en el curso del cual se puede formar colágena. Es fácil imaginar que el endotelio en tales zonas a veces sea deficiente, de manera que las plaquetas puedan entrar en contacto con la colágena y formarse un trombo.

Durante la etapa de trombocitólisis (metamorfosis-viscosa), las plaquetas siguen tomando parte activa en el proceso trombótico. Cuando las plaquetas se desintegran se libera un fosfolípido relacionado con estas que se conoce como factor plaquetario 3. Este, reacciona con otras sustancias del plasma para formar tromboplas

tina, que a su vez estimula el cambio de protrombina en trombina. La trombina hace que el fibrinógeno se convierta en fibrina, de modo , que se deposita junto con las plaquetas. Además, de este último efecto, la trombina actúa directamente en las plaquetas de manera semejante a la colágena, es decir induce más agregación y más trombocitflisis.

P L A Q U E T A S

PLAQUETAS, FIBRINA Y MECANISMO HEMOSTATICO.

Algunas consideraciones introductorias.

Las plaquetas no son células. Son fragmentos ovoideos pequeños de citoplasma, con un diámetro de 2 a 5 micras que se desprenden del citoplasma de células muy grandes que son llamadas megacariocitos que se encuentran en la médula ósea. De manera que cada plaqueta está cubierta por completo con membrana celular. No tienen componentes nucleares. A este respecto, la sangre de los mamíferos se distingue de la de los párajos, puesto que en estos últimos hay células nucleadas muy pequeñas, llamadas trombocitos, que tienen la misma función que las plaquetas del hombre. Las plaquetas se encuentran en la sangre circulante en números que se han calculado entre 250 000 y 350 000 por mm^3 .

FUNCION BASICA DE LAS PLAQUETAS.

Cuando una persona se produce una herida cortante, la sangre saldrá desde los vasos sanguíneos seccionados en el sitio de lesión. Pero a menos que los vasos sean relativamente grandes, cesa pronto la salida de sangre por los mismos. Aunque hay otros factores que entran en operación para lograrlo, por ejemplo, el músculo circular de las paredes del vaso entra en constricción de-

modo que se estrecha la luz del mismo. La razón primaria para que se suspenda la hemorragia es que conforme sale la sangre por el extremo cortado del vaso, las plaquetas de la misma se van sedimentando de manera continua y se adhieren en la superficie interna del vaso a nivel del sitio cortado y cerca del mismo. Esto, desde luego, estrecha la abertura a través de la que escapa sangre y conforme sigue saliendo sangre a través de la misma se adhieren más plaquetas cada vez a las que ya han fijado en el revestimiento del vaso, de modo que la luz del vaso cortado pronto queda ocluida por completo por lo que se denomina "Tapón Plaquetario". El cúmulo de plaquetas ocurre cuando éstas se unen y se adhieren entre sí, se denomina aglutinación, y se acompaña casi de manera invariable de formación de filamentos de fibrina que se derivan de la sangre por un mecanismo denominado coagulación, que se describe en breve.

Un vaso sanguíneo no tiene que ser seccionado con objeto de que se adhieran las plaquetas en su revestimiento. Las arterias de muchas personas, conforme envejecen, sufren cambios degenerativos (el trastorno se conoce con el nombre de arteriosclerosis) que a menudo afectan al revestimiento de las arterias, de manera que ya no tienen una superficie lisa normal hacia la sangre que circula por la luz y como consecuencia las plaquetas empiezan a adherirse al revestimiento del vaso en -

los sitios afectados. Si las plaquetas siguen acumulándose desde la sangre que pasa por este sitio, estas, -- junto con la fibrina que se forma en relación con las mismas pueden ocluir por último la luz del vaso. Si el vaso en el que ocurre este fenómeno es una arteria coronaria del corazón, parte del músculo cardiaco se verá -- privada del abastecimiento de oxígeno y la persona afectada experimentará lo que se conoce de manera común con el nombre de ataque coronario agudo. Si ocurre el mismo fenómeno en una arteria que abastece el cerebro, -- suele decirse que la persona ha sufrido un ataque cerebral.

PLAQUETAS Y RETRACCION DEL COAGULO.

Un fenómeno denominado un poco a la ligera retracción del coágulo ocurre en relación con el tapón plaquetario que se forma en una arteria, en una vena o en el coágulo que se forma cuando la sangre se coloca en un tubo de ensayo. Uno de los resultados es que la masa total del tapón, trombo o coágulo, se hace más pequeña y menos densa, esto depende de que haya tanto plaquetas como fibrina en el material que se contrae. Se cree que hay una proteína contráctil en las plaquetas, llamada trombostenina, que tiene su base física en las plaquetas y forma filamentos, y ya ha sido mencionada.

Se ha sugerido que, cuando ocurre trombólisis, esta proteína se libera, y es esencial el ATP del tejido lesionado y de la plaqueta para que ocurra la contracción porque el proceso requiere energía. Se sabe que las plaquetas deben existir en número suficiente si ha de ocurrir retracción del coágulo, porque no ocurre bajo condiciones de deficiencia plaquetaria. Sin embargo, no se dispone hasta ahora de una descripción detallada de la que podría denominarse mecánica de la retracción del coágulo.

También se liberan, cuando se desintegran las plaquetas, serotonina (almacenada en el gránulo muy denso)-

adrenalina, noradrenalina y, en algunas especies, histamina. Es dudoso, sin embargo, que las concentraciones pequeñas de plaquetas humanas desempeñen una función principal en la coagulación de la sangre.

CONTROL DE LA PRODUCCION DE PLAQUETAS: TROMBOPOYETINA.

Los experimentos han demostrado que el suero sanguíneo de los animales que han sufrido una pérdida grave de sangre producirá, si se inyecta en animales normales, aumento del recuento de plaquetas. Se considera por lo tanto, que cuando los animales sufren una hemorragia grave, debe producirse una sustancia en los mismos que entra en el torrente circulatorio y estimula la producción de plaquetas. Lo mucho que se ha investigado sobre esta sustancia ha permitido llamarla trombopoyetina, e indica que es probablemente una glucoproteína muy relacionada con la eritropoyetina. No se ha establecido su fuente. No se conoce del todo su acción; probablemente da por resultado aumento del número de megacariocitos y aceleración de la maduración de las plaquetas a partir de estos. Se requieren varios días para que la trombopoyetina manifieste sus efectos totales.

COAGULACION

En contraste con la aglutinación, fenómeno que ocurre en la sangre que circula, la coagulación es un fenómeno más frecuente en la sangre estancada. La coagulación es el fenómeno que produce los coágulos que se forman cuando se saca sangre de un cuerpo viviente y se coloca en un tubo de ensayo. La coagulación ocurre también en la sangre que escapa de los vasos y se acumula en un espacio tisular del cuerpo. Por ejemplo, cuando se rompe un hueso, los vasos sanguíneos se desgarran y escurre algo de sangre hacia los tejidos que se encuentran en el sitio de fractura y alrededor del mismo. En esta sangre que ha escapado del sistema vascular, del mismo modo que la sangre que se coloca en un tubo de ensayo, se materializa una red muy amplia de fibras finas compuestas por un material denominado fibrina. Los eritrocitos que se encuentran en esta sangre quedan atrapados en una redcilla de fibras de fibrina y pueden verse ahí por un tiempo breve después del cual se desintegran. La sangre en la cual se forma fibrina se conoce con el calificativo de coagulada.

Un problema fascinante consiste en saber por qué la sangre debe conservarse líquida cuando de encuentra dentro de los vasos sanguíneos del cuerpo, pero se coagula cuando es sacada de ahí, y ahora se sabe que hay -

numerosos factores que intervienen en el fenómeno; la descripción de este fenómeno se dará más adelante con más detalle y ahora haremos una descripción muy abreviada del proceso de la coagulación, porque las plaquetas intervienen en el mismo.

MECANISMO DE COAGULACION

Una de las proteínas de la sangre se llama fibrinógeno. En condiciones normales el fibrinógeno, por ser un coloide hidrófilo, existe en solución. Además, en la sangre existe también una substancia llamada "protrombina", que en condiciones ordinarias es inactiva. Sin embargo, en los sitios de lesión se libera una substancia denominada a menudo "trombo-plastina tisular", y el resultado final (aunque intervienen muchos factores) es que la liberación de la tromboplastina tisular desencadena la conversión de protombina en trombina, que actúa para hacer que el fibrinógeno soluble se polimerice en filamentos insolubles de fribina. Estos filamentos, vistos con el ME, tienen periodicidad axial, los períodos de repetición, sin embargo, son más cortos que los que se observan en la colágena y son de unos 250 A. Como la substancia que desencadena la coagulación que ocurre en la sangre que, por ejemplo, escapa hacia los tejidos en el sitio de una fractura viene del tejido lesionado, se dice que está (tromboplastina tisular) es un

factor extrínseco; ésto es, un factor que no se origina en la sangre.

El mecanismo de coagulación, sin embargo, puede -- ser desencadenado por un factor intrínseco, una substancia que se origina en la sangre. Las plaquetas pueden tener una función en la formación de esta substancia. - Es un factor intrínseco el que desencadena la coagulación cuando la sangre entra en contacto con una substancia extraña, como ocurre si es puesta en un tubo de ensayo sin precauciones.

Debe quedar claro que, conforme empieza a producirse un tapón plaquetario en la superficie interna de una arteria enferma o en el borde de un vaso cortado, - operarían tanto como factor extrínseco con el intrínseco para desencadenar el fenómeno de coagulación, de modo que ocurre formación de fribina (coagulación) en los sitios de aglutinación plaquetaria.

TROMBOSIS

Trombos blancos y rojos.

La masa aglutinada de plaquetas que se adhieren a la superficie interna de un vaso sanguíneo se conoce como trombo blanco (trombus, coágulo) porque las masas -- plaquetarias, en estado fresco son de color blanco. El

trombo blanco se puede formar solo en la sangre que circula; crece por abastecimiento de plaquetas frescas desde la sangre que pasa sobre él. Más aún, es de naturaleza muy distinta a la del coágulo rojo que se forma -- cuando la sangre estancada coagula. La aglutinación, -- por lo tanto tiende a formar un coágulo blanco que está constituido principalmente por plaquetas fusionadas, y -- la coagulación formación de un coagulo rojo que está -- constituido principalmente por filamentos de fibrina -- que encierran en una red muchísimos eritrocitos. Como -- las plaquetas, cuando se aglutinan, liberan una substancia que desencadena la formación de tromboplastina, es fácil ver por qué los trombos rojos se acompañan a menudo de trombos blancos.

ANOMALIAS DEL MECANISMO DE LA COAGULACION.

Las plaquetas tienen una vida de cinco a nueve días, después de los cuales son fagocitadas con toda probabilidad por células del sistema reticuloendotelial (macrofagos). Se concluye que si hubiera disminución del ritmo de producción de plaquetas su número en la sangre disminuiría de manera gradual. Este estado de las cosas ocurre, por ejemplo, cuando las células funcionantes normales de la médula o sea son expulsadas de la médula por una invasión de la misma, proliferación dentro de estas o ambas cosas, por células tumorales; ya que en estas condiciones, no hay megacariocitos suficientes para conservar la producción normal de plaquetas. Hay otros trastornos en los cuales es normal la producción de plaquetas, pero estas son sacadas con mucha rapidez de la circulación. Para aliviar este trastorno, el bazo, sitio más importante de fagocitosis de las plaquetas, se extirpa por medios quirúrgicos para que las plaquetas puedan vivir un poco más. La deficiencia plaquetaria se acompaña de hemorragias que ocurren sin razón manifiesta: estas pueden aparecer en piel, mucosas u otros sitios. Además de las enfermedades hemorrágicas por deficiencias plaquetarias gran cantidad de enfermedades hemorrágicas resultan de incapacidad para que se forme fibrina a partir del fibrinógeno. Como la formación de fibrina

depende de muchísimos factores, y como cualquiera de ellos puede estar implicado en una deficiencia, hay muchas enfermedades hemorrágicas distintas producidas por incapacidad para formar fibrina en condiciones normales. Muchas tienen una base genética. Probablemente el ejemplo más conocido de enfermedades de este tipo es la hemofilia.

TRANSTORNOS QUE AFECTAN LA FUNCION DE LOS VASOS,
LAS PLAQUETAS O AMBOS Y LA COAGULACION SANGUINEA

Enfermedad de VON WILLEBRAND (diátesis hemorrágica autosómica heredada con deficiencia de factor antihemofílico y prolongación del tiempo de hemorrágica).

La enfermedad de Von Willebrand es hereditaria y se transmite como dominante autosómica con grados variables de expresividad. Aunque se desconoce la causa fundamental del trastorno de la hemostasia, se manifiesta por un tiempo de hemorragia prolongada y una disminución de FACTOR VIII. Se ha sospechado un defecto en la función de las plaquetas desde la descripción original del trastorno. Los estudios efectuados han indicado que el factor plaquetario III (P.F-3) es normal; las plaquetas tienen una carga superficial normal y se adhieren normalmente al tejido conectivo. La liberación de A.D.P., por las plaquetas y su agragación se efectúan normalmente.

Se ha demostrado una disminución neta de adhesividad de las plaquetas in vivo e in vitro de su adhesividad al vidrio. La relación entre este defecto y la prolongación del tiempo de hemorragia no está clara.

El tiempo de hemorragia normal en estos pacientes se ha corregido por inyección de la fracción 1-0 de --

plasma normal o hemofílico. Este factor es lábil y se pierde en contacto con el vidrio, es decir, que corrige la adhesividad anormal de las plaquetas in vitro. El "factor de tiempo de sangría", existe en el crioprecipitado de Pool, pero no en los concentrados de factor VIII del comercio.

CLINICA.

Este trastorno suele manifestarse en las primeras semanas de la vida, cuando puede haber hemorragia espontánea de nariz o encías. En muchos casos va traumatismo pequeño, va seguido de hemorragia excesiva. La hemorragia uterina puede ser muy intensa, y el embarazo muchas veces se complica de episodios hemorrágicos. Es posible la hemorragia digestiva. En esta enfermedad no son frecuentes las petequias ni las hemartrosis. La gran variabilidad de la tendencia hemorrágica, en un mismo paciente según los momentos, hace difícil prever el curso clínico, pero es raro que estos enfermos sucumban durante un episodio hemorrágico.

La diátesis hemorrágica en estos pacientes se relaciona de manera muy clara con el grado de deficiencia del factor VIII, y suele conservarse un control hemostático adecuado para poder intervenir quirúrgicamente ---

cuando se alcanzan valores adecuados del factor VIII. - Aunque el tiempo de sangría de Ivy puede no estar acordado. En pacientes con hemorragia espontánea el control hemostático quizá no sea adecuado a menos que también se corrija el tiempo de sangría de Ivy.

El diagnóstico de enfermedad de Von Willebrand, suele poderse establecer al demostrar un tiempo de sangría prolongado y una disminución de concentración del factor VIII. Las pruebas de adhesividad de las plaquetas están siendo estudiadas, pero todavía no se han estandarizado.

TRATAMIENTO:

Una buena terapéutica de transfusión puede lograr varios efectos importantes. El tiempo de sangría puede corregirse. Las concentraciones de factor VIII, pueden restablecerse y el paciente puede estimularse para producir su propio factor VIII. El plasma fresco y el plasma fresco congelado, son eficaces para restablecer los valores de factor VIII. El tiempo de sangría es más difícil de corregir, ya que el "factor tiempo de sangría" es lábil y se pierde en contacto con el vidrio.

La presencia de este factor en el crioprecipitado de Pool, permite elevar las concentraciones de factor -

VIII y simultáneamente corregir el tiempo de sangría.

TROMBASTENIA, TROMBOCITOPATIA Y TROMBOPATIA

Diversas diátesis hemorrágicas han sido atribuidas a cambios cualitativos y cuantitativos de las plaquetas. Como desempeñan un papel tan amplio en la defensa de la hemostasia, la alteración de la función de las plaquetas puede afectar la etapa vascular, la bioquímica o ambas fases de la hemostasia.

T R O M B A S T E N I A

La trombastenia hereditaria (enfermedad de Glenzmann) es un trastorno caracterizado por tiempo de sangría prolongado, poca retracción del coágulo, y ausencia de agregación de plaquetas en presencia de ADP. El trastorno parece transmitirse como defecto recesivo autosómico y se manifiesta durante la infancia por hemorragias fáciles de mucosas y piel. Se ha comprobado cierta mejoría de la hemostasia con el tiempo. Las transfusiones de sangre completa fresca o de plaquetas suele ser muy útiles. La duración de la vida de la plaqueta es normal. Hasta aquí se han separado dos grupos de estos pacientes, fundándose en las anomalías bioquímicas de sus plaquetas.

Se han observado pacientes en quienes una deficiencia de deshidrogenasa de gliceraldehido-3-fosfato y de cinasa de piruvato originaba una disminución del 50 por 100 del ATP de las plaquetas. Como la proteína contráctil de la plaqueta depende del ATP como fuente de energía, tal interferencia con la formación o función de ATP pudiera resultar en una función de las plaquetas.

El segundo grupo de pacientes tienen un ciclo glucolítico normal y valores normales de ATP en las plaquetas. Se ha supuesto que las disminuciones de Mg^{++} y de ATPasa podría ser la causa de la no utilización del ATP de las plaquetas. En un informe se señala la dificultad de estas plaquetas para liberar fosfolípido de plaquetas, in vitro, y se sugiere que los efectos pueden atribuirse a una anomalía aislada de la membrana de la plaqueta.

En ambos grupos había valores bajos de fibrinógeno plaquetario. Recientemente se ha publicado el informe de una disminución de actividad de reductasa de glutathion en dos pacientes con trombostenia. Como no pudo demostrarse ningún otro defecto enzimático, se sugirió que la disminución de la disponibilidad de grupos SH podría interferir con la función de las plaquetas in vivo. Se ha comprobado que agentes bloqueadores de grupos SH interfieren con la retracción del coágulo in vitro. Estudios futuros quizá separen otros defectos de

tro del grupo con enzimas glucolíticas normales y valores normales de ATP.

T R O M B O C I T O P A T I A (deficiencia de factor III
plaquetario)

El factor III de las plaquetas (PF-3) puede estar cuantitativamente disminuido (trombocitopatía) o no hallarse disponible para participar en la hemostasia (trombopatía). No conocemos la índole específica del defecto en ninguno de los dos casos. Se necesitan estudios especiales para distinguir estos pacientes entre sí y separarlos de los enfermos con trombostenia y de los pacientes con enfermedad de Von Willebrand,

Los pacientes con trombocitopatía sufren una diátesis hemorrágica ligera o moderada, que se caracteriza por epistaxis, equimosis espontáneas, menorragia y un grado imprevisible de hemorragia durante una intervención quirúrgica; en unos pocos pacientes aparecen síntomas graves, pero raras veces hay hemorragias viscerales y hemartrosis.

Se han observado tanto la forma primaria con la secundaria de este trastorno, pero la primaria es rara. El trastorno secundario, o adquirido, se ha señalado en el mieloma múltiple, la púrpura trombocitopénica idiopática, el lupus eritematoso diseminado, la uremia enfermedades hepáticas crónicas y en la leucemia linfocítica -

crónica. En la forma adquirida se cree que el defecto resulta de un factor plasmático que afecta la liberación de PF-3 por las plaquetas e interfiere con su acción estimuladora de la coagulación, posiblemente la liberación de fosfolípido plaquetario.

T R O M B O P A T I A

Trombopatía es el término utilizado para un trastorno caracterizado por plaquetas que no liberan cantidades normales de ADP en respuesta a los agentes agregantes, aunque dichas plaquetas pueden responder a la adición de ADP con una agregación normal. La desagregación es rápida; se produce en plazo de dos a tres minutos. La agregación de las plaquetas se acompaña de aumento de disponibilidad de PF-3. La falta de liberación de ADP por las plaquetas, y la persistencia de la agregación, disminuyen la disponibilidad de esta importante substancia, a pesar de su presencia en las plaquetas. La agregación provocada por la trombina, la colágena y la adrenalina, es nula o defectuosa.

Es probable que diversos tipos de disfunción plaquetaria provengan de causas diferentes. Se necesitan todavía muchos estudios para aclarar estos problemas y, dados los resultados obtenidos estudiando el fenómeno de liberación de ADP, valorar nuevamente gran parte de los

trabajos anteriores sobre disfunción plaquetaria.

El trastorno que puede ser hereditario o adquirido, se caracteriza por hemorragia ligera, principalmente equimosis espontáneas, y un tiempo de sangría prolongado en presencia de un número normal de plaquetas. Las anomalías observadas en este grupo de pacientes son similares a las que se producen después de ingerir aspirina.

TELANGIECTASIA HEMORRAGICA HEREDITARIA

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una anomalía vascular que se transmite genéticamente por ambos sexos como dominante autosómica, en muchas ocasiones la enfermedad no resulta manifiesta hasta la segunda o tercera década de la vida, cuando se desarrollan las lesiones que aumentan gradualmente en número. La hemorragia normal puede retrasarse hasta la mitad de la vida, y muchas veces aumenta de gravedad con la edad. Estas lesiones se hallan formadas por vasos de paredes delgadas, muy dilatadas que tendrían tejido elástico y músculo liso inadecuados.

Recientemente estudios angiográficos han demostrado participación extensa de vasos sanguíneos mayores en este trastorno. Se han señalado fístulas arteriovenosas pulmonares que pueden originar eritrocitosis, cianosis y dedos en palillos de tambor, y que tienen una frecuencia importante de complicaciones del S.N.C. incluyendo embolias estériles y absesos cerebrales.

También se han observado anomalías vasculares afectando a bazo, ojo y hueso.

EXAMEN CLINICO.

Las lesiones vasculares características son de di-

mensiones de la cabeza de un alfiler, o incluso de varios MM. de Diámetro, tiene color rojo o púrpura y se elevan ligeramente sobre la superficie vecina. Pueden palidecer un poco por compresión. Pueden observarse en cualquier parte de la superficie corporal o en cualquier órgano sobre todo en la piel de cara, orejas, manos y pies, o en las mucosas de nariz y boca.

Debe sospecharse diagnóstico en caso de hemorragia recurrente asociada con telangiectasia y antecedentes familiares de hemorragia normal. Lo más manifiesto en estos pacientes son los signos de hemorragia y anemia. La hemorragia puede producirse por traumatismo mínimo a cualquiera de las lesiones vasculares del cuerpo o puede ser espontánea.

Es frecuente la hemorragia por nariz o boca, pero puede también producirse en vías respiratorias, digestivas o genitourinarias.

La importancia de descubrir las lesiones de la telangiectasia hemorrágica hereditaria aumenta por las asociaciones establecidas recientemente con anomalías importantes de grandes vasos en diversas partes del cuerpo.

Los principales datos de laboratorio son los de una anemia. En caso de hemorragia crónica puede haber ferropenia con disminución del hierro sérico y capaci-

dad del mismo elevada. Los estudios de coagulación dan datos completamente normales.

T R A T A M I E N T O:

Se ha utilizado con éxito la electro coagulación - para dominar algunas lesiones accesibles, existe también el método de utilizar una pequeña pelota que introducida en la nariz luego inflada puede dominar la hemorragia nasal. El tratamiento de las hemorragias por lesiones de telangiectasis hemorrágica hereditaria plantea un problema difícil cuando se producen en el tubo digestivo. Resultan difíciles o incluso imposibles de localizar con rayos "X" pero a veces puede demostrarlos la endoscopia. Aunque la resección puede suprimir una fuente de hemorragia persiste la amenaza constante de reaparición de lesiones similares.

El tratamiento de anomalías de grandes vasos dependerá de la valoración individual de su significación hemodinámica, su pronóstico y el peligro que entraña.

ANOMALIAS DE VASOS, PLAQUETAS O AMBOS

P U R P U R A S.

Se define a la púrpura como una coloración purpúrea anormal de piel y mucosa debida a extravasación sanguínea subcutánea y submucosa. Es un signo más que una entidad nosológica, dándose en varias entidades asociadas a alteraciones de las plaquetas o de la pared capilar. Las plaquetas sanguíneas desempeñan un papel vital y complejo en la hemostasia. Son esenciales para la aglutinación, promueve la coagulación facilitan la retracción del coágulo y liberan sustancias que producen vasoconstricción. Las alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas son responsables de diversos trastornos hemorrágicos. La disminución de la cifra de plaquetas por debajo del límite inferior de la normalidad $150\ 000/\text{mm}^3$, se conoce como trombocitopenia. La denominación trombocitopenia alude a los trastornos cualitativos de las plaquetas y la trombopatía es una variedad particular de trombocitopenia congénita. Aún cuando se admite que la trombocitopenia es la causa más frecuente de diatesis hemorrágicas, existen datos que indican que el trastorno de la función plaquetaria es tan responsable de las hemorragias como la disminución del número de plaquetas. El recuento plaquetario se utili-

za habitualmente para clasificar las púrpuras en dos -- grandes grupos: Las púrpuras trombocitopénicas y las - púrpuras no trombocitopénicas, entre las que se inclu- yen no solo las alteraciones cualitativas de las plaque- tas, sino también la púrpura anafilactoide y los tras-- tornos de los factores vasculares.

Las plaquetas son producidas por los megacarioci-- tos de la médula ósea y tienen un tiempo de vida de a-- proximadamente nueve días. La disminución del número de plaquetas en la sangre periférica tal vez se debe a la destrucción en los vasos sanguíneos y el bazo (Tromboci- topenia trombocitolítica) o a una disminución de la pro- ducción de plaquetas por parte de la médula ósea (Trom- bocitopenia atrombocitolítica).

PURPURA TROMBOCITOPENICA: Primaria y Secundaria.

Se denomina púrpura trombocitopénica a los trastor- nos hemorrágicos debido a la intensa disminución del nú- mero de plaquetas circulares, generalmente niveles infe- riores a $5\ 000/\text{mm}^3$. Existen dos tipos de trombocitope- nia. Las hemorragias espontáneas son infrecuentes con - cifras superiores a $60\ 000/\text{mm}^3$, aún cuando pueden exis- tir hemorragias excesivas consecutivas a los traumas. - Con cifras inferiores a $60\ 000/\text{mm}^3$, pueden producirse hemorragias espontáneas y con cifras de menos de $10\ 000/\text{mm}^3$

son habituales pero no se producen invariablemente.

ETIOLOGIA .

Las púrpuras trombocitopénicas pueden ser "idiopáticas", para el estado actual de nuestros conocimientos y en este caso, se alude a ellas como púrpuras trombocitopénicas primarias o idiopáticas (PTI). Sin embargo, se produce púrpuras idénticas asociadas a infecciones, -trás la ingestión de fármacos (p.ejem., quinidina, salicilatos y barbitúricos), en el lupus eritematoso diseminado, en la anemia, en la trombocitopenia trombótica, - en la trombocitopenia noenatal o secundarias a otro trastorno, tal como la infiltración medular por células leucémicas.

La trombocitopenia puede resultar de una disminución de la producción de plaquetas o de la aceleración de la destrucción de las plaquetas. No debe desestimarse el papel que tiene el ácido acetilsalicílico en la inhibición de la agregación de plaquetas. Los síndromas por carencia de fibrina son también una importante causa de púrpuras mucosas.

La trombocitopenia secundaria es debida a toxicidad medicamentosa, reacciones alérgicas, enfermedades infecciosas o neoplásicas malignas.

Tiene gran importancia una historia clínica completa para distinguir la trombocitopenia primaria de la secundaria y para determinar la causa de esta última. - Algunas veces la edad del enfermo proporciona la clave del diagnóstico ya que el 90% de los enfermos con trombocitopenia primaria, el trastorno hemorrágico se ha manifestado una o varias veces antes de que el paciente haya alcanzado la edad de 40 años. En cambio el tipo secundario se presenta en personas de cualquier edad, pero la mayoría de casos se inician en la edad madura o avanzada. Pueden tener interés diagnóstico los antecedentes de episodios anteriores; los episodios hemorrágicos previos de origen indeterminado orientan más hacia el tipo primario.

Tienen gran importancia establecer mediante la historia clínica, la existencia o ausencia de causas de trombocitopenia secundaria. El estado de salud actual y pasado del enfermo puede proporcionar la información necesaria ya que ciertas enfermedades infecciosas como la escarlatina, sarampión, difteria, parotiditis y gripe, pueden ocasionar una disminución de las plaquetas. Las neoplásias metastatizantes como los carcinomas y linfomas que han infiltrado la médula ósea y dificultado la formación de plaquetas, también pueden ocasionar trombocitopenia. Otra causa de trombocitopenia es la acumu

lación de células leucémicas con la consiguiente perturbación de la función medular, pero este trastorno se habrá puesto de manifiesto con el recuento hemático. También debe investigarse la posibilidad de otras numerosas enfermedades que dificultan la actividad de la médula ósea, como la Histiocitosis, Osteopetrosis y Anemia.

Tiene especial importancia los antecedentes alérgicos y medicamentosos, ya que muchos casos de trombocitopenia secundaria son debido a alergia o toxicidad medicamentosa, acciones que pueden disminuir la formación de plaquetas, o acortar su período de vida. Se conocen muchos medicamentos, sustancias químicas, que han ocasionado trombocitopenia, y entre los más comunes tenemos: barbitúricos, analgésicos, sulfamidas, antibióticos, --tranquilizantes, metales pesados, insecticidas, tintes para el cabello y disolventes orgánicos.

La radioterapia empleada para el tratamiento de las neoplasias malignas y la policitemia, puede ocasionar una intensa disminución de plaquetas.

Los hallazgos de laboratorio de los enfermos que sufren trombocitopenia, sea primaria o secundaria, son parecidos en la mayoría de los casos. El número de plaquetas suele ser inferior a $50\,000/\text{mm}^3$, y a veces llegan a desaparecer, el número de hematiás y la cifra de

hemoglobina varían según haya habido o no pérdida de -- sangre y según la naturaleza de la enfermedad fundamental el número de leucocitos suelen estar dentro de los límites normales, excepto en la leucemia.

El tiempo de coagulación suele ser normal; el tiempo de hemorragia está a menudo prolongado y la prueba - del torniquete es positiva.

El tratamiento de la trombocitopenia depende, como es natural, de la causa del problema. Cuando las hemorragias han sido intensas y prolongadas, los corticosteroides pueden resultar eficaces muchas veces para interrumpir el episodio, aunque el número de plaquetas pueda continuar disminuido. Pueden estar indicadas las - transfusiones. En la forma primaria de la trombocitopenia ha resultado eficaz la esplenectomía.

El tratamiento de la trombocitopenia secundaria - consiste en la administración de corticosteroides y debe dirigirse a la eliminación de la causa subyacente, debe intentarse la supresión del medicamento o sustancia química perjudicial, el tratamiento antialérgico y el control del proceso morboso, infeccioso o neoplásico.

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

La púrpura trombocitopénica idiopática (púrpura--- trombocitopénica primaria o esencial; púrpura hemorrági ca; enfermedad de Werlhof), es un trastorno hemorrágico debido a una disminución de la cifra de plaquetas cuya causa no puede determinarse. Se le considera generalmen te como un fenómeno de hipersensibilidad o reacción auto inmune. Si se transfunden a los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, plaquetas normales, éstas sobreviven poco tiempo y cuando se administra a una per sona con un recuento plaquetario normal, plasma proceden te de un paciente con púrpura trombocitopénica idiopáti ca, la cifra de plaquetas disminuye mucho, lo cual sugie re la participación de un factor inmunológico. Además, puede provocarse una trombocitopénia neonatal como con secuencia de la transmisión a través de la placenta de las sustancias trombocitolíticas maternas.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Existen dos tipos clínicos de púrpura trombocitopé nica idiopática aguda y crónica, las cuales no es fre-- cuente que se superpongan. El tipo agudo es el respon sable de la mayoría de los casos que se dan en niños y suele ser autolimitado. Tiende a darse más a menudo en invierno y en primavera y puede producirse tras infec-

ciones del aparato respiratorio alto, paperas, sarampión o varicela. El comienzo es habitualmente brusco con epistaxis y petequias distribuidas por tórax, abdomen, brazos y piernas. Las hemorragias mucosas pueden ser graves. Son frecuentes las gingivorragias, menorragias, hematurias y hemorragias subconjuntivales. Son raras las hemorragias articulares. Es habitual la remisión espontánea, volviendo el recuento plaquetario a una cifra normal al cabo de un período que varía entre varios días y varias semanas. Ocasionalmente, persiste la trombocitopenia y la enfermedad sigue un curso crónico.

MANIFESTACIONES ORALES

Las primera manifestaciones de la enfermedad pueden aparecer en la cavidad oral. Las hemorragias exageradas tras extracciones dentales son habituales y ocasionalmente son lo primero que atrae la atención sobre la enfermedad. Se producen habitualmente petequias y equimosis submucosas, especialmente en el paladar blando, la mucosa bucal, los labios y el piso de la boca. No desaparecen a la vitropresión. Pueden formarse ampollas submucosas de contenido hemático. Las hemorragias petequiales parecen iniciarse por un trauma y son frecuentes en la mucosa cubierta por prótesis dentarias removibles. Se producen hemorragias gingivales, que habitual

mente se observan como una hemorragia capilar en sábana procedente del borde de la encía.

CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS

Un recuento plaquetario determina la disminución del número de plaquetas. En las púrpuras trombocitopénicas existe un tiempo de sangrado prolongado, una prueba de fragilidad capilar positiva y una retracción del coágulo deficiente. Existe una disminución del consumo de protombina. La anemia es proporcional a las pérdidas hemáticas. La médula ósea presenta megacariocitos, muchos de los cuales son inmaduros, pero que existen en número normal y a veces mayor de lo normal. Generalmente, por otra parte, la médula ósea es normal.

FRECUENCIA

En un grupo de 50 pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática observamos en el Hospital de la Universidad de Virginia, la mitad tenía menos de 20 años de edad. De los 25 restantes, nueve tenía más de 50 años y tres más de 60 años, al comenzar el trastorno. Aunque otras series indican una preponderancia similar de personas jóvenes, la aparición de la enfermedad en tantos pacientes de más de 50 años no es rara. No observamos diferencia para los sexos en nuestra serie, aunque, muchas veces, se ha dicho que la púrpura trombocitopénica

idiopática era más común en la mujer que en el varón.

MECANISMO

Mucho se ha trabajado para descubrir los factores responsables del desarrollo de la púrpura trombocitopénica idiopática. El descubrimiento de que una respuesta inmunológica anormal explicaba alguna de las púrpuras trombocitopénicas secundarias causadas por medicamentos impulsó los estudios destinados a buscar un mecanismo similar para la variedad idiopática.

Los datos existentes indican que un mecanismo inmunológico anormal puede explicar el número disminuido de plaquetas en muchos pacientes con este trastorno.

CURSO Y PRONOSTICO

La enfermedad puede seguir un curso inexorable y fulminante, produciendo la muerte en pocos días o interrumpir su evolución tan bruscamente, como empezó al cabo de pocos días o semanas. El término purpura trombocitopénica idiopática solo podrá acompañarse del calificativo de aguda o crónica retrospectivamente, que tiene poco valor para el tratamiento de un caso determinado. La mayoría de pacientes con trombocitopenia idiopática aguda se recuperan en forma completa y permanecen en plazo de dos a tres meses. Si no se ha recuperado a --

los seis meses se considera que sufren púrpura trombocitopénica idiopática crónica. La muerte puede observarse tanto en el tipo agudo como en el crónico y son posibles las recidivas después de años de remisión.

TRATAMIENTO

La estimación de las diversas formas del tratamiento usadas para esta enfermedad resulta difícil, por el curso imprevisible de la misma.

El motivo de emplear corticosteroides es la observación de que disminuyen las reacciones de tipo antígeno-anticuerpo, y en alguna forma hasta ahora no bien comprendida, protegen al endotelio vascular. También se comprueba que inhiben el secuestro de plaquetas sensibilizadas por el sistema reticuloendotelial de bazo e hígado. Este parece ser el mecanismo más importante afectado. Empieza administrándose un esteroide corticosteroidal en dosis elevadas, que luego se disminuyen gradualmente a medida que el paciente mejora. Se continúa durante varias semanas con una dosis de sostén, que se va reduciendo bajo observación cuidadosa. Las transfusiones de sangre completa no se dan a menos que aparezca hemorragia que ponga la vida en peligro. Las transfusiones de plaquetas pueden tener valor inmediatamente antes de una esplenectomía de urgencia, en la hemorra-

gia retiniana y cuando se sospecha hemorragia cerebral. Pueden prepararse plasma rico en plaquetas o concentrados de plaquetas de sangre fresca, recién obtenida; pueden administrarse antes de seis horas transcurridas desde que se extrajo la sangre para obtener efecto máximo. Estudios recientes sobre la respuesta de pacientes con tumores malignos han demostrado que es raro observar resistencia progresiva a la transfusión repetida de plaquetas. Como la supervivencia de las plaquetas transfundidas es de uno a tres días, hay que repetir las transfusiones según las necesidades, generalmente dos a tres veces por semana. La esplenectomía será mejor reservarla, a menos que aparezca una situación que ponga la vida en peligro y no pueda controlarse la hemorragia con esteroides corticosuprarrenales en dosis adecuadas. Sin embargo, se ha insistido en el bajo porcentaje de remisiones sostenidas en pacientes tratados con esteroides en comparación con los tratados con esplenectomía. La esplenectomía actúa suprimiendo el lugar principal de secuestro de plaquetas ligeramente sensibilizadas. El secuestro esplénico se observa sobre todo en niños y en los que han respondido a la terapéutica esteroide. Cuando se ha producido una recaída al cesar la terapéutica hormonal, volviendo a emplearla suele obtenerse buen resultado. La fragilidad capilar, muchas veces disminuyó después de establecer terapéutica esteroide -

sin modificación notable del número de plaquetas. Fundándose en estas observaciones parece adecuado el siguiente plan general de tratamiento.

1.- Cuando se ven por primera vez estos pacientes, tanto si sufren la forma "aguda, como la crónica". se comienza por darles prednisona en dosis de 60 a 80 mg. diarios por vía oral. Generalmente tal dosis puede disminuirse en pocos días hasta 15 a 20 mg. diarios. Si el plazo de una semana o dos, no se observa mejoría, probablemente no se alcance persistiendo en tal tratamiento.

Es bueno señalar que se ha observado que dosis masivas de esteroides causan depresión del número de plaquetas, después de un aumento inicial. Como la supervivencia de las plaquetas es normal durante la disminución, se ha supuesto que los esteroides suprimen la actividad de los megacariocitos.

2.- Se utiliza la esplenectomía si no han logrado dominar las hemorragias con esteroides, después de un período prudente de ensayo.

3.- Pueden necesitarse transfusiones para substituir la sangre perdida. El empleo de transfusiones de plaquetas se limita por la rápida destrucción de éstas.

4.- Si con terapéutica esteroide se obtiene remisión, seguida de recaída, puede darse una nueva serie -

de tratamiento esteroide. Si nuevamente se fracasa, se procede a la esplenectomía.

Importa señalar que la púrpura trombocitopénica idiopática puede recidivar semanas, meses o incluso años después de la esplenectomía y puede guardar relación -- con el desarrollo de un bazo accesorio. El problema -- del momento en el cual proceda a efectuar la esplenecto-mía debe contestarse por cada caso particular, según la evolución de la enfermedad.

Se han publicado varios informes alentadores acerca del empleo de azatioprina (Imuran) en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática rebelde. Este agente inmunosupresor ha sido eficaz en muchos pa- -- cientes que sufrieron recaída después de la esplenecto-mía, o necesitaron dosis elevadas de esteroides para -- tratamiento de sostén.

PURPURA TROMBOCITOPENICA NEONATAL

La púrpura trombocitopénica que ocurre al nacer, - puede afectar a madre e hijo, el hijo sólo o a la madre sola

El lactante suele tener aspecto normal al nacer pero presenta púrpura pocas horas después. La manifestación hemorrágica desaparece después de unos días pero - la trombocitopénia persiste semanas.

MECANISMO

Los investigadores han comprobado que diversos mecanismos pueden originar la púrpura trombocitopénica -- neonatal.

TROMBOCITOPENIA NEONATAL INMUNE.

La trombocitopenia neonatal inmune se ha comparado a la sensibilización Rh. Se han indentificado ya varios tipos de plaquetas, y si madre y feto tienen tipos plaquetarios diferentes, pueden producirse isoaglutininas-maternas que crucen la placenta y destruyan las plaquetas del feto. Se ha demostrado la inmunización materna contra antígenos plaquetarios fetales, en recién nacidos con púrpura trombocitopénica megacariocítica y amagacariocítica. El anticuerpo desaparece del plasma del lactante en plazo de unas dos semanas, y se logra la re

cuperación.

Se cree que actúa un mecanismo similar en casos de púrpura trombocitopénica neonatal observados en lactantes de madres con púrpura trombocitopénica idiopática, aunque no se ha podido demostrar directamente la existencia de anticuerpos. El factor depresor de plaquetas que existen en el plasma de la madre se cree que llega a la circulación del feto y origina trombocitopenia. Esta trombocitopenia puede durar mayor tiempo que la observa cuando hay isoaglutininas demostrables en la madre. La mayor parte de lactantes con púrpura trombocitopénica neonatal osoimmune se recuperan sin secuelas. Sin embargo, pueden producirse graves complicaciones, incluso la muerte. En una revisión se inició una mortalidad inmediata de 12,7%. Lo más grave fué la hemorragia intracraneal.

PURPURA NEONATAL Y EL SINDROME DE RUBEOLA

La púrpura trombocitopénica puede ser una manifestación del síndrome de rubeola congénita. Aparece sobre todo en lactantes cuyas madres sufrieron la infección durante la cuarta a octava semana de gestación. En un estudio se ha obtenido virus de rubeola del 83% de los lactantes con púrpura.

El cuadro clínico puede variar desde el lactante

aparentemente sano con unas pocas petequias dispersas, al del lactante moribundo con lesiones purpúricas extensas. Con mucha frecuencia las plaquetas solo están disminuidas ligeramente el primero o los dos primeros días de la vida, pero puede disminuir más durante los días siguientes, hasta valores bajos. La recuperación se logra con ritmo variable. Pueden producirse hemorragias graves pero no son frecuentes.

Las anomalías pueden incluir retraso del crecimiento intrauterino, hepatomegalia, esplenomegalia, cardiopatía congénita, defectos oculares, lesiones óseas, hepatitis y anemia. Las muestras de médula ósea contienen un número reducido de megacariocitos. Se ha sugerido diversos mecanismos para explicar la aparición de púrpura en el curso de la enfermedad viral. El virus puede alterar las plaquetas de manera que resulten antigénicas y estimulen la formación de anticuerpos; un complejo de virus-anticuerpo, puede fijarse "accidentalmente" a la plaqueta y provocar su destrucción o bien el virus pudierá lesionar la plaqueta directamente, destruyéndola. La lesión vascular puede producirse por fijación directa del virus, presencia del complejo virus-anticuerpo, o por el desarrollo de trombos intravasculares. Las paredes vasculares lesionados pueden permitir el escape de sangre. No se sabe cual sea el mecanismo-

preciso.

PURPURA NEONATAL E INGESTION MATERNA DE DROGAS

Recientemente se han publicado informes de púrpura trombocitopénica neonatal en lactantes nacidos de madres sin deficiencia plaquetaria ni presencia del anticuerpo antiplaquetas en su suero. Se sospechó, sin comprobación, que la trombocipenia en el lactante resultaba de que la madre había recibido una droga tiacídica durante el período inmediato anterior al parto. El mecanismo preciso o la acción por virtud de la cual estas drogas pueden causar trombocitopenia no los conocemos.

TERAPEUTICA

La mayor parte de lactantes con púrpura neonatal isoimmune se recuperan sin secuelas, pero son posibles las complicaciones graves o la muerte. La terapéutica tiende a sostener al lactante durante los días o semanas necesarios para que se produzca la recuperación. Se ha utilizado la terapéutica esteroide porque puede suprimir la formación de anticuerpos e interferir complejos de antígeno-anticuerpo. Los esteroides también tienen efecto beneficioso sobre el endotelio vascular.

Si están indicadas, deben utilizarse las transfusiones de sangre. Datos recientes sugieren que son efi

caces las transfusiones de plaquetas, empleando plaquetas de la madre lavadas con plasma normal para suprimir isoanticuerpos. Se han aconsejado las transfusiones de recambio intentando suprimir el anticuerpo circulante.

La esplenectomía no está indicada, a menos que no se logre controlar los síntomas con esteroides y transfusiones de plaquetas.

Los lactantes nacidos de madre con púrpura trombocitopénica idiopática suelen recuperarse sin secuelas graves. La terapéutica esteroide puede ser muy útil. Aquí tampoco está indicada la esplenectomía, a menos que la terapéutica esteroide fracase y la situación ponga la vida en peligro.

Los lactantes con síndrome de rubeola congénita, deben aislarse, porque diseminan virus y son contagiosos durante cierto tiempo. No se dispone de terapéutica específica para la rubeola congénita y la trombocitopenia se trata de la misma manera que las demás formas de púrpura neonatal. En el tratamiento de trombocitopénia hay que pesar cuidadosamente el valor de los esteroides contra su efecto sobre el mecanismo inmunológico.

PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA

(PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOHEMOLITICA)

Se trata de una enfermedad rara, descrita primeramente por Moschowitz en 1925. El síndrome ahora se va descubriendo cada vez con mayor frecuencia antes de la muerte. Se observa principalmente en mujeres de 10 a 40 años de edad y puede desarrollarse en el curso del embarazo. Se ha señalado en un recién nacido el curso de la enfermedad está marcado por la aparición de anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, signos neurológicos cambiables y enfermedad renal.

MECANISMO

Se ha supuesto una relación entre este trastorno y las enfermedades de la colágena y recientemente ha parecido confirmarse la sugestión de que primariamente resultaría de una lesión vascular. Lesión característica de la púrpura trombocitopénica trombótica es la oclusión parcial o completa de muchas arteriolas y capilares (raramente de vénulas). Estas lesiones se hallan difundidas por toda la economía, y puede estar afectando cualquier órgano. Los más frecuentemente atacados son: corazón, riñones, páncreas y cerebro. El material oclusivo es acidófilo, amorfo y de tipo hialino. Muchos autores consideran que están formados de plaquetas, pero no

se conoce cual sea su verdadera naturaleza. Las trombosis pueden tener por consecuencia la dilatación aneurismática del bazo, con la consiguiente ruptura.

La anemia hemolítica que ocurre en pacientes con este trastorno es de tipo extracorpúscular. La prueba antiglobulínica de Coombs suele ser negativa. Se ha supuesto que la deformación y fragmentación características - de los glóbulos rojos y la anemia pueden depender de contacto directo de los hematíes con fibrina del paciente o de los hematíes normales trasfundidos con pequeños vasos sanguíneos enfermo.

Las manifestaciones trombocitopénicas del trastorno son características, pero el mecanismo por virtud del cual disminuyen el número de plaquetas ha sido muy discutido. No hay señales de coagulación intravascular difusa. Se ha descrito en estos pacientes un tiempo de supervivencia abreviada para las plaquetas, mientras que las inyecciones de plasma procedentes de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica no disminuyen el número de plaquetas en un receptor normal indicando la ausencia de anticuerpos plaquetarios. No se han descrito todavía aglutininas de plaquetas. Está comprobada la alteración de la función megacariocitos no alcanzan madurez.

Las lesiones neurológicas son secundarias a lesiones

nes vasculares del cerebro.

Recientemente se ha señalado que una enfermedad renal con hematuria, proteinuria, cilindros e hiperazoemia puede ser un fenómeno muy manifiesto en caso de púrpura trombocitopénica trombótica, a veces hay hiperazoemia sin glóbulos rojos demostrables, cilindros ni proteína en la orina. La intensa proliferación endotelial de las pequeñas arterias y arteriolas del riñón puede acompañarse de trombos y contener macrófagos "espumosos".

Recientemente se ha sugerido que la púrpura trombocitopénica trombótica no sería una enfermedad sino un síndrome con etiologías diversas, incluyendo vasculitis e infección. Se ha supuesto que la coagulación intravascular diseminada o la coagulación intravascular extensa en un solo órgano pudiera explicar la producción del síndrome.

ASPECTOS CLINICOS

La mayor parte de los pacientes se presenta con una enfermedad espectacular y fulminante, que mata en pocos días o semanas. El diagnóstico se sospecha en una persona joven muy enferma con anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica y signos neurológicos variables. El diagnóstico positivo se ha establecido después de descubrir lesiones características en pequeños vasos obteni-

dos por aspiración medular y cortados en bloques de parafina. También pueden ser útiles las biopsias musculares.

Se han culpado de producir púrpura trombocitopénica trombótica enfermedades vasculares ocultas e infecciones con agentes tan diversos como microtato biotos, aspergillus, meningococos, deben buscarse en cualquier paciente con este trastorno.

TRATAMIENTO

Se debe poder efectuar con urgencias el diagnóstico temprano. Se ha señalado que dosis masivas de esteroides y esplenectomía evitan el empeoramiento rápido de estos enfermos. Deben utilizarse transfusiones para substituir la sangre perdida por hemorragia o hemólisis. Se han utilizado anticoagulantes con resultados diversos, pero pueden evitar la lesión a órganos vitales.

PURPURAS NO TROMBOCITOPENICAS

Los pacientes con púrpura no trombocitopénica, pueden presentar todas las lesiones hemorrágicas observadas en casos de púrpura trombocitopenica. La diferencia estriba en que el número de plaquetas que tienen se mantiene en valores normales.

Las lesiones características incluyen petequias, equimosis, hematomas o hemorragias en vías digestivas o genitourinaria. Las lesiones hemorrágicas pueden observarse en piel o mucosas.

En los enfermos con síntomas clínicos que orientan a la púrpura, el práctico debe pedir ciertos exámenes de laboratorio y obtener una historia clínica completa. Las pruebas deben consistir en un recuento hemático completo, que comprenda un recuento de plaquetas y la determinación del tiempo de coagulación y el tiempo de la protombina de la sangre venosa, no solo para excluir la posibilidad de enfermedades como la hemofilia o la deficiencia de protombina, sino también, para determinar si los signos son debidos o nó a una trombocitopenia.

Si las pruebas de laboratorio no demuestran una anomalía y especialmente si el recuento de plaquetas está dentro de los límites normales, la enfermedad es proba-

blemente de origen vascular o no trombocitopénica.

La identificación cuidadosa de una afección purpúrica vascular depende después de esto de los datos obtenidos por la anamnesis. Existen muchas enfermedades y numerosas sustancias (alergénicas o tóxicas) que pueden producir aumento de la fragilidad capilar. Los antecedentes médicos deben comprender la descripción de las infecciones recientes, enfermedades como el sarampión, escarlatina, fiebre tifoidea y difteria, ya que los gérmenes causales o sus toxinas pueden ocasionar lesiones capilares. Las enfermedades hepáticas, las nefropatías graves, además de numerosas enfermedades dermatológicas, también pueden originar púrpura vascular. Tienen importancia fundamental los antecedentes alérgicos y medicamentos, ya que en algunos casos de púrpura vascular son de origen alérgico o tóxico.

Tiene especial interés para el dentista la púrpura vascular de escorbuto, ya que sus manifestaciones precoces pueden estar limitadas a la boca y especialmente a las encías.

Puede hacerse el diagnóstico definitivo demostrando un nivel de ácido ascórbico hemático anormal bajo o ausente. Los fenómenos hemorrágicos de los enfermos con escorbuto son debido a deterioro de las sustancias fun-

damentales intercelulares de los capilares (consecuencia de la deficiencia de la vitamina C.) el cual a su vez origina aumento de la fragilidad capilar.

PURPURA ALERGICA

Este trastorno dependerá de la localización y la intensidad. Los dos caracteres clínicos más notables eran las recidivas con intervalos largos o breves y la variabilidad notable de las lesiones cutáneas. Las recidivas, pueden aparecer en plazo de semanas, meses o años. La anatomía patológica del caso permite el desarrollo de lesiones cutáneas muy variables. Pueden haber solamente púrpura, competencias con petequias o equimosis, o también derrame, eritemas o necrosis de la piel. La participación gastrointestinal, se manifiesta por dolores abdominales de tipo cólico, muchas veces de gran intensidad, que se observan sobre todo por la noche.

PATOGENIA

La etiología del trastorno sigue sin conocerse. Hay aumento de la permeabilidad capilar que permite la fuga de elementos de la sangre hacia los tejidos vecinos, pero la naturaleza de la lesión capilar se desconoce.

En algunos casos puede desempeñar cierto papel la infección, algunos han culpado la infección estreptocóc

cica de la garganta, pero las pruebas son poco convincentes.

TRATAMIENTO

El tratamiento es principalmente de sostén.

Hay que buscar con todo cuidado la posibilidad de un alimento ofensor en los casos crónicos se efectúan cultivos de garganta y se obra en consecuencia. Recientemente se han utilizado azatioprina y esteroides con buen resultado para tratar la insuficiencia renal progresiva con síndrome nefrótico.

PURPURA INFECCIOSA

La púrpura acompañada a una infección se conoce desde mucho tiempo, constituye un signo clínico crónico y casi obligado en trastornos como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, el tifus, la meningocosemia y la endocarditis bacteriana. En cada uno de estos casos el escape de glóbulos sanguíneos hacia los tejidos dañados se produce después de lesión del endotelio vascular.

En ocasiones, la púrpura se asocia con formas graves de exantemas, como varicela o viruela. En tales circunstancias la púrpura parece producirse por la extraordinaria gravedad de la enfermedad, que lesiona el endotelio vascular.

Finalmente, la púrpura puede acompañar a infecciones en pacientes que presentan lo que parece ser una susceptibilidad individual; tal púrpura puede ser trombocitopénica o no trombocitopénica. Ambos tipos, se han observado acompañando a escarlatina, varicela, sarampión, tuberculosis, mononucleosis infecciosa y hepatitis infecciosa. Estas enfermedades no necesitan ser particularmente graves para -- que se presente la complicación de la púrpura. En estos casos la evolución de la púrpura es similar a la que sigue, púrpura trombocitopénica idiopática.

El mecanismo productor de la púrpura no se conoce-

bien. No se ha podido demostrar ningún cambio histológico en sistema vascular.

TRATAMIENTO

Si bien el tratamiento se dirige contra la enfermedad fundamental utilizando los antibióticos adecuados, hay que tener cuidado para ayudar a que el paciente sobreviva el episodio hemorrágico. Pueden ser muy útiles los esteroides corticosuprarrenales, pero hay que tener precaución dado los informes recientes de la extraordinaria gravedad y las muertes frecuentes por varicela en niños sometidos a tratamiento de esteroides. Los esteroides suprarrenales deben utilizarse con precaución en la varicela, o quizá sea mejor prescindir de ellos; en otros exantemas por virus también deberá emplearse con cautela. La esplenectomía no estaría indicada, excepto quizá en casos crónicos como, por ejemplo, los relacionados con tuberculosis que afecte el bazo.

OTROS TIPOS

Pueden observarse púrpura no trombocitopénica después de exposición a productos químicos o medicamentos para los cuales es sensible el paciente, en la deficiencia de vitamina "C" y como consecuencia de mordedura de serpiente y trastornos caracterizados por presencia de proteínas séricas anormales. En este último caso, los depósitos de proteínas anormales en los pequeños vasos alteran su permeabilidad y permiten el escape del contenido líquido. Esto se observa en el mieloma múltiple acompañado de orioglobulinas o sustancias para amiloide.

La ingestión de aspirina y otros compuestos antiinflamatorios pueden provocar una hemorragia anormal asociada con tiempo de sangría prolongada en presencia de un número de plaquetas. Otros fármacos interfieren con la reacción de plaqueta-colágena y bloquea la onda secundaria de agregación irreversible de plaquetas; la agregación después de dar ADP o adrenalina la liberación de serotonina y la activación de serotonina y la activación de PF-3 son anormales. Estos efectos, que siguen a la ingestión de 1.8 gr. de aspirina pueden describirse todavía a los 4 a 7 días, cuando el salicilato ya no puede demostrarse en el plasma.

HEMORRAGIA

Muy a menudo el odontólogo interviene en procedimientos que alteran la integridad y el equilibrio del mecanismo hematocirculatorio. Esto puede ser algo tan mínimo como la exposición de una cámara pulpar de la que broten una o dos gotas de sangre, o tan grave como la sección accidental de una importante arteria de la boca que produce una hemorragia casi desastrosa, muy difícil de cohibir. A pesar de que los odontólogos se han tornado muy diestros en la manera de encarar las dificultades hemorrágicas, la amenaza siempre presente del paciente sangrante llega a ser a veces molesta y desconcertante.

La prevención es también aquí. el principio fundamental del tratamiento, tanto antes como después de cualquier intervención, la mayoría de los problemas hemorrágicos pueden ser superados adoptando medidas preventivas.

Con objeto de lograr una idea actual y un entendimiento claro y sencillo convendrá considerar que el mecanismo de la coagulación consta de tres componentes -- principales que constituyen sistemas un tanto independientes pero íntimamente relacionados entre sí: hemostasis, coagulación y lisis.

Veremos más acerca de la interpretación de estos -

tres sistemas; su función, su papel en el diagnóstico y las pruebas vinculadas con cada uno de estos sistemas. En la persona sana normal existe una interacción bastante bien equilibrada entre el sistema de la coagulación y la lisis del coágulo. Bajo el estímulo de un ataque a la integridad del sistema, varios factores ponen en marcha los sistemas hemostático y de la coagulación, para detener la pérdida de sangre. El sistema de la lisis resuelve todavía más la formación del coágulo, una vez establecido éste.

Los siguientes pasos describirán en mayor o menor medida la forma en que los sistemas hemostáticos de la coagulación y de la lisis funcionan para dar lugar al mecanismo total de la coagulación.

HEMOSTASIS.

1.- Existe una contracción vascular de magnitud variable según el tamaño y la índole del vaso seccionado o lesionado, que no sólo tiende a retardar y a restringir la salida de sangre a partir del vaso, sino que también establece una turbulencia en virtud de la cual las plaquetas forman un tapón plaquetario. Además, en esta contracción vascular se libera una sustancia cementante que proviene de los tejidos mesenquimatosos de sostén del mismo vaso y de la rotura del revestimiento endote-

lial de la pared vascular. Esto desempeña un papel importante en la formación del tapón plaquetario.

2.- Se forma un tapón plaquetario que impide o restringe la salida de sangre adicional del vaso desgarrado. Las plaquetas (trombocitos) son pequeños elementos formes de la sangre circulante, que tiene un tamaño aproximado de la cuarta parte de un glóbulo rojo. Se forman en el sistema reticuloendotelial principalmente en la médula ósea, y por lo general su cantidad esta comprendida entre 200 000 y 400 000 por mililitro. Las plaquetas sanas son esenciales para la coagulación eficaz de la sangre. En ellas existen varios factores que son parte integral del sistema de la coagulación. Las plaquetas se alteran o modifican por influencia de diversos estímulos dietéticos, hormonales, medicamentosos y mecánicos o ambientales. Cualquiera de estas modificaciones en la función o de la disponibilidad normal de los plaquetas repercute sobre el sistema de la coagulación.

COAGULACION

La siguiente etapa del mecanismo de coagulación es un coágulo de fibrina elaborada por el sistema de la coagulación. Esto sucede esencialmente en cuatro partes:-
a) Activación de la tromboplastina; b) Conversión de la protrombina en trombina; c) Conversión del fibrinógeno en fibrina, y d) retracción del coágulo de fibrina.

Cada uno de estos pasos es regido por un mecanismo sumamente complejo y delicadamente equilibrado que requiere la presencia de ciertos catalizadores, sustancias o factores para propagar los diversos pasos.

LISIS DEL COAGULO

1.- Una vez formado el coágulo, tiene que haber un mecanismo que inhiba la formación adicional de éste para que no ocurran episodios tromboembólicos que afectarían todo el aparato circulatorio.

2.- Además, una vez que se constituye el coágulo, se requiere un mecanismo que destruya al coágulo de fibrina y que lo elimine del sistema sanguíneo de una manera compatible con la fisiología normal.

DIFERENCIAS.- A propósito de cualquier problema de pérdida de sangre con factores fisiológicos o bioquímicos — se trate de un simple y molesto sangrado en nariz o de una hemorragia franca, primitiva o secundaria—, existe algún defecto de fondo en alguna fase del mecanismo de la coagulación.

Por tanto, cabe anticipar un problema hemorrágico como consecuencia de cualquiera de las siguientes anomalías:

a) Interferencia con cualquier fase del sistema hemostático, de la coagulación o de la lisis.

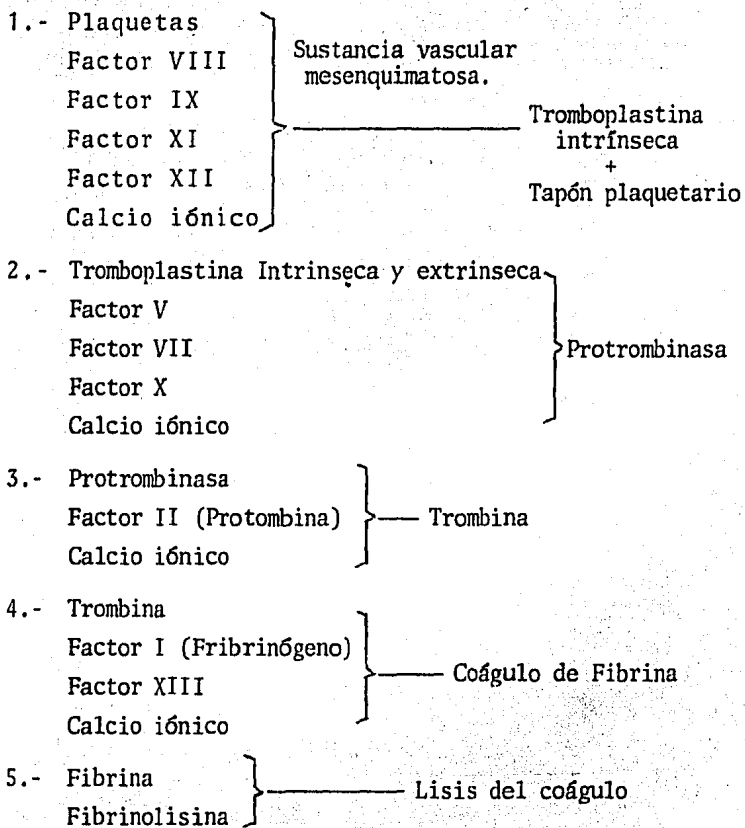
b) Ausencia de cualquiera de los factores impres-

cindibles para la conclusión de una fase y paso a la siguiente (defectos congénitos o adquiridos).

c) Interferencia con cualquier fase por acción medivamentosa.

d) Falta de disponibilidad de cualquiera de las sustancias requeridas.

UN DIAGRAMA ABREVIADO DEL
"PLAN SIMPLIFICADO DE LA CLINICA MAYO"



La coagulación constituye un mecanismo sumamente complejo e integrado, incluso fácil de ser alterado, que

cumple con el fin de preservar la integridad y la fisiología del organismo.

LISTA DE FACTORES DE LA COAGULACION

FACTOR	SINONIMOS	FUNCION	CARENCIA
I	Fibrinógeno	Precursor de la fibrina	Hipofibrinogenemia Afibrinogenemia
II	Protrombina	Precursor de la trombina (enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina)	Hipoprotrombinemia
III	Tromboplastina		
IV	Calcio	Necesario en varias reacciones intermedias	
V	Factor lábil Proacelerina Globulina Ac	Requerido para la activación de la tromboplastina textural	Parahemofilia
VI	No se asignó actividad a este N°		
VII	Factor estable Proconvertina SPCA Autoprotrombina I	Requerido para la activación de la tromboplastina textural	Hipoproconvertinemia
VIII	Globulina antihemofílica (AHG) Factor antihemofílico (AHF) Tromboplastinógeno	Componente del sistema generador de la Tromboplastina intrínseca	Hemofilia clásica Hemofilia A

FACTOR	SINONIMOS	FUNCION	CARENCIA
IX	Componente trombo- plastínico -- plasmático (PTC) Factor Christmas Autoprotrombina II	Componente del sistema genera- dor de la trom- boplastina in- trínseca	Enfermedad de Christmas Hemofilia I
X	Factor Stuart Factor Prower Factor Stuart- Prower	Requerido para la activación de la trombi- plastina hísti- ca	
XI	Antecesor de la tromboplastina plasmática (PTA)	Componente del sistema genera- dor de la trom- boplastina in- trínseca	Hemofilia C
XII	Factor Hageman Factor Glass	Componente del sistema genera- dor de la trom- boplastina in- trínseca	Rasgo de Hage- man
XIII	Factor estabili- zante de fibri- na (FSF) Factor Laki-Lo- rand (L-L) Fibrinasa Factor sérico Factor insolubi- lidad de la urea.	Cataliza la po- limerización - normal de la - fibrina.	

ALTERACIONES FISIOLÓGICAS

Se sabe que ciertos desequilibrios endocrinos en la mujer tienden a prolongar el tiempo de sangría y a ocasionar problemas de coagulación. Al parecer las mujeres con menstruaciones prolongadas son más propensas a padecer hemorragias postoperatorias, que en general se producen entre 2 y 3 días después de la intervención quirúrgica.

Los pacientes con discrasias sanguíneas como la hemofilia, la pseudohemofilia, la telangiectasia, la púrpura trombocitopénica, los procesos mieloproliferativos, las leucopenias y trombocitopénicas o cualquier coagulopatía o defecto vascular, tendrán trastornos de la hemostasis, que el cirujano deberá enfrentar y considerar antes de realizar cualquier tratamiento.

En general, el embarazo no constituye una contraindicación para la cirugía desde el punto de vista de la hemostasis, aunque en tales pacientes son más frecuentes los trastornos hemorrágicos.

La infección se acompaña de un proceso inflamatorio que afecta mucho la vascularización de la zona afectada. Este incremento en el tejido vascular producirá, a su vez un aumento en la pérdida de sangre durante la intervención quirúrgica, pero sin alterar cualitativamente el mecanismo de la coagulación.

Los traumatismos recientes a nivel de la zona opera

toria de los tejidos presentan grandes áreas de equimosis o un hematoma que dan origen a una pérdida de sangre importante.

De manera similar, los tumores están irrigados por gran cantidad de vasos que no existen en condiciones normales. En tales circunstancias, el cirujano deberá enfrentarse con hemorragias anormales que lo obligarán a efectuar una disección muy cuidadosa y a prestar suma atención a las arterias y venas tributarias.

Cuando se operan zonas que han sufrido traumatismos recientes, lo cual se evidencia, por hematomas de tamaño variable, la hemorragia podrá ser prolongada y habrá un aumento en la pérdida de sangre.

Los pacientes con hipertensión grave o moderada son más propensos a la hemorragia, a causa, simplemente, de los problemas mecánicos originados por la presión hidrostática intravascular. En ellos el coágulo de fibrina, que actúa como un tapón a nivel capilar o arterial, tiene a desprenderse con más facilidad. Los efectos de la presión arterial se hacen más evidentes en individuos que están bajo anestesia general. El profesional debe extremar su cautela en los pacientes afectados de hipertensión moderada o grave, dado que puede haber hemorragias espontáneas en el postoperatorio inmediato.

Existen muchas entidades patológicas (por ejemplo, hemangiomas cavernosos, aneurismas, etc.) que requieren,

6

por su carácter eminentemente vascular, una cuidadosa-
evaluación preoperatoria para evitar hemorragias que a
veces son fatales.

Las infecciones por estreptococos, o ciertos proce-
sos malignos, son capaces de desencadenar una hipofibri-
nógenemia. La aparición de hemorragias en tales pacien-
tes hace imperativo efectuar una determinación de fibri-
nógeno plasmático; una vez establecido el diagnóstico, -
debe procederse al tratamiento inmediato para evitar el
colapso ciruclatorio.

EVALUACION DEL PACIENTE

Probablemente las medidas más importantes son las que se toman antes de la intervención: comprenden la historia clínica y la evaluación del paciente: y la realización de las pruebas de laboratorio necesarias cuando se sospecha alguna anormalidad.

HISTORIA CLINICA

Es importante saber respecto a posibles antecedentes de hemorragia postquirúrgica o postextracción, si manifiesta "Yo sangro con facilidad", mientras no se demuestre lo contrario deberá considerársele predispuesto a complicaciones hemorrágicas.

En segundo lugar, es fundamental averiguar si el paciente está siendo tratado con medicamentos, por ejemplo, salicilatos, anticoagulantes hormonas o preparados antianémicos con hierro. Tales compuestos se relacionan específicamente con determinados problemas hemorrágicos. En caso de sospecha, un interrogatorio más minucioso podrá arrojar luz sobre defectos sutiles de la coagulación.

Los antecedentes de leucemia, hemofílica, diversas discracias sanguíneas o cualquier enfermedad hemorrágica obligan a consultar al médico que trata al paciente. Si la información suministrada por el paciente no a sido -

lo suficiente clara, es importante preguntarle si tiene tendencia a padecer hemorragias fáciles o espontáneas, - si sangra prolongadamente después de heridas o cortes de poca importancia, o si hay antecedentes familiares de enfermedades hemorrágicas.

EVALUACION FISICA

También debe realizarse el examen físico del paciente. Datos importantes son el aspecto de la piel, que - puede presentar petequias, el color de los ojos, y el estado y color de las encías, los labios y los lechos de las uñas, lo cual se olvida con demasiada frecuencia y - puede revelar la existencia de enfermedades hepáticas, - leucemia, anemia, etc., afecciones todas capaces de predisponer a la hemorragia. Hasta el examen más somero - permitirá descubrir ciertos tipos de púrpura y telangiectasia. La ictericia y la sensibilidad de los huesos o - articulaciones pueden indicar tendencias hemorráparas.

RAZONAMIENTO

Completadas la historia y evaluación física cualquier hallazgo anormal debe ser investigado hasta obtener una conclusión satisfactoria, y el clínico decidirá el grado de significación del problema de la hemostasis que - se ha descubierto.. Owen y sus colaboradores clasifican a las pacientes en cuatro grupos principales: 1), -

tendencia hemorrágica grave. 2).- tendencia hemorrágica leve. 3).- tendencia hemorrágica equívoca, 4).- tendencia hemorrágica ausente.

Antes de contemplar cualquier tratamiento o acto quirúrgico, se deben de realizar los siguientes pasos.

A).- Los pacientes del grupo 1 deben ser remitidos en consulta al hematólogo.

B).- Los pacientes de los grupos 2 y 3 pueden ser sometidos a una sencilla selección. Puede ser solicitado por el clínico, o si lo prefiere puede remitir el paciente a un colega para que relice estas pruebas e interprete los resultados.

C).- Si estos sencillos procedimientos de selección arrojan resultados anormales, estas anomalías se deben corregir antes de emprender el tratamiento odontológico. Esto puede hacer el clínico, si su experiencia en la materia lo justifica, mediante consulta con un colega o remitiendo al paciente a éste.

Siguiendo este sencillo procedimiento se elimina virtualmente el 95% de los problemas de tipo hemorrágico antes del tratamiento.

El clínico no tiene que vacilar en solicitar las pruebas de laboratorio necesarias antes del acto quirúrgico o de cualquier procedimiento que se sabe que producirá una pérdida de sangre. Estas pruebas son sencillas y de bajo costo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La selección de cualquier prueba de laboratorio tiene que basarse en la índole de la anomalía. La interpretación del resultado de la prueba es responsabilidad del clínico.

PRUEBAS HEMOSTATICAS

- Tiempo de sangría, método de Ivy.
- Prueba de lazo, método de Rumpel-Leede.
- Prueba de la tolerancia a la aspirina, método de Quick.
- Recuento hematológico completo, con recuento plaquetario, método de húmedo.
- Fragilidad capilar.
- Aglomeración plaquetaria
- Adhesión plaquetaria.
- Retracción del coágulo.

PRUEBAS DE LA COAGULACIÓN

- Tiempo de coagulación
- Tiempo de coagulación del plasma.
- Tiempo de protrombina.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada.
- Tiempo de consumo de protrombina.
- Tiempo de Stypven.
- Tiempo de trombina

-Tiempo de generación de tromboplastina.

PRUEBAS DE FIBRINOLISIS

-Tiempo de lisis del coágulo de englobulina.

-Tiempo de lisis del coágulo de sangre total.

-Lisis del fibrinógeno.

PRUEBAS DE EVALUACION PLASMATICA

-Fibrinogeno.

-Protrombina.

-Factor VIII.

Seleccionamos algunas pruebas que se emplean más comúnmente para explicarlas y describirlas con mayor detalle.

TIEMPO DE SANGRIA (método de Ivy: 1 a 6 mins). El tiempo de sangria puede no tener significación, inducir a error o ser sumamente útil según el grado de precisión con que se ha tomado. Quizá sea uno de los procedimientos de selección menos costosos y más fáciles de que dispone el clínico. La única falla está en que no descarta con certeza a un pequeño porcentaje de pacientes que tienen discrasias sanguíneas graves. Se le considera con mayor razón como un procedimiento de selección para descartar al 95% de los propensos a hemorragias que tienen alguna dificultad en el sistema hemostático. Un

tiempo anormal de importancia sería más de 15 minutos de sangría. Esto indicaría un defecto capilar o trombocitopenia.

PRUEBA DE LAZO (método de Rumpel-Leede). Esta sencilla prueba se hace en el consultorio con un equipo mínimo. Se aplica un manguito de tensiómetro en el brazo, se lo infla más o menos la mitad entre las presiones sanguíneas y diastólica, y se deja así 5 minutos. Se retira el manguito del tensiómetro y a los 5 minutos se examina el antebrazo para ver el número de petequias que se han formado. Un lugar conveniente para buscar estas petequias también es el lado interno de la región del codo. Un resultado importante sería más de 20 petequias-nuevas en esta región después de 5 minutos de retirado el manguito. Esto indicaría un posible defecto capilar, trombocitopenia, púrpuras o telangiectasia. Para mejorar la selección estaría indicado un recuento plaquetario.

RECuento HEMATOLOGICO COMPLETO, CON RECuento PLAQUETARIO (método húmedo directo). En la mayoría de los hemogramas actuales se incluye el contenido de hematocrito y el recuento eritrocítico y leucocitario diferencial. El recuento plaquetario hay que especificarlo. Se considera significativo un recuento plaquetario menor de 100,000 por ml.

PRUEBA DE LA TOLERANCIA A LA ASPIRINA. Esta prueba

ba ha adquirido extraordinaria utilidad en el diagnóstico del debilitamiento de los mecanismos hemostáticos en la microcirculación, en particular cuando puede haber incapacidad para elaborar colinesterasa tras una herida, de modo que se bloquea el proceso hidrolítico de la acetilcolina, la cual dilata los vasos. La prueba ha adquirido valor diagnóstico para el síndrome de Minot-von-Willerbrand, en el cual la respuesta a esta prueba es mucho mayor que en quienes no padecen este estado.

Antes de someterse a la prueba, el paciente se abstiene de tomar aspirina 5 días. Se mide el tiempo de sangría e inmediatamente después se dan al paciente 650-mg. de aspirina en un vaso de agua. El tiempo de sangría se repite a las 2 y a las 4 horas. Una pronunciada prolongación de tiempo de sangría indicaría susceptibilidad a los problemas hemorrágicos durante la ingestión de salicilatos.

RETRACCION DEL COAGULO. Esta es una prueba muy sencilla para el laboratorio. Se trata de observar un coágulo durante 90 minutos. Si el coágulo no se retrae ni cambia de tamaño, significa la presencia de algún problema hemostático que indicaría la posibilidad de una situación hemorrágica bastante molesta. Se basa, en la formación de un tapón plaquetario adecuado y en la disponibilidad de los elementos que las plaquetas abastecen para el fun

cionamiento del mecanismo de la coagulación.

TIEMPO DE COAGULACION (método del tubo plástico; - normal, 30 a 40 minutos). Un tiempo de coagulación anormalmente prolongado, de más de 60 minutos, revela deficiencia o ausencia de factores de la coagulación, como ocurre en la hemofilia, la pseudohemofilia, la deficiencia de fibrinógeno, etcétera.

TIEMPO DE PROTROMBINA (método de Quick en una etapa). Esta prueba se suele expresar en términos de porcentaje en relación con un testigo normal. El 20 a 30 por ciento suele ser un nivel terapéutico normal en pacientes que toman drogas anticoagulantes. Esta prueba es de extraordinaria utilidad para descubrir las anomalías del mecanismo de la coagulación que depende de los factores V, VII y X, la protrombina y el fibrinógeno. Se emplea para establecer y mantener el nivel de tratamiento anticoagulante con drogas del grupo de la cumarina. La prueba refleja la deficiencia de protrombina originada en una enfermedad hepática, la deficiencia de fibrinógeno y la falta de vitamina K o la incapacidad para utilizarla.

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA. Esta prueba se suele expresar en porcentajes, lo mismo que el tiempo de protrombina. Es la prueba de selección indi-

cada para los factores VIII, IX y XI, y los bajos niveles de V, X y XII, protrombina y fibrinógeno. Es normal en la trombocitopenia. La prueba constituye un excelente procedimiento para seleccionar a los pacientes.

TIEMPO DE CONSUMO DE PROTROMBINA. La gama normales de 25 segundos o más. Esta prueba se está empleando cada vez más como muestra valedera para verificar las deficiencias de los factores V, VIII, IX, X, XI, XII o del factor plaquetario III. Arroja cierta indicación sobre un sistema hemostático defectuoso, así como sobre las fallas del sistema de la coagulación, y es sumamente útil en el diagnóstico diferencial de algunos de los problemas de tipo hemorrágico más difíciles y de mayor gravedad.

TIEMPO DE LISIS DEL COAGULO EUGLOBULINA. Esta prueba está adquiriendo considerable importancia como signo de desequilibrio en la actividad fibrinolítica. El coágulo de euglobulina normalmente se lisa con mayor rapidez que el coágulo de sangre total. Si este coágulo de euglobulina se disuelve en menos de 90 minutos, indica un incremento de la actividad fibrinolítica que puede conducir a un problema hemorrágico.

DETERMINACIONES PLASMATICAS. Se puede hacer determinaciones del fibrinógeno, la protrombina y de varios-

factores del plasma para establecer si están o no en can
tidades normales. Estos datos son especialmente útiles
para que el hematólogo haga el diagnóstico diferencial-
de la discracias sanguíneas graves,

GRUPO SANGUINEO Y COTEJO CRUZADO CON EL FACTOR RH.
Si se anticipan transfusiones, hay que determinar el gru
po sanguíneo y hacer cotejos cruzados con el factor Rh-
con prioridad al acto quirúrgico. Antes de dar trata-
miento hay que realizar una consulta médica.

ESTUDIOS DE LA MEDULA OSEA. Se realizan para escla
recer ciertas discracias sanguíneas y leucemias. La in
terpretación es sumamente difícil e intrincada, y es o-
bligatorio consultar con un hematólogo capaz.

ANTICOAGULANTES

Estas drogas anticoagulantes se definen como aquellas que impiden o retardan la coagulación sanguínea inhibiendo la formación fibrina. Pueden ser de tres clases.

1).- Los anticoagulantes que actúan in vitro, es decir, una vez extraída la sangre; son esencialmente sustancias descalcificantes, que eliminan el ion calcio de la sangre, citrato oxalato.

2).- Los anticoagulantes que actúan in vivo, cuando se administran al organismo; son los denominados anticoagulantes sintéticos o anticoagulantes orales.

3).- Los anticoagulantes que actúan in vitro e in vivo, a saber la heparina que se emplea por vía parenteral.

El anticoagulante ideal de las tres clases de anticoagulantes citados, son más importantes la segunda y tercera, que son utilizadas esencialmente para la prevención y tratamiento de las trombosis.

En ese sentido las condiciones de un anticoagulante ideal son las que siguen.

1).- Debe ser eficaz tanto por vía bucal como parenteral.

2).- Su comienzo de acción ha de ser rápido, preferentemente dentro de una hora de administrado.

3).- Debe poseer un amplio margen de seguridad y estar libre de efectos adversos indeseables.

4).- No debe tener acción acumulativa ni originar toxicidad crónica.

5).- Debe existir una relación cuantitativa entre la dosis y la respuesta anticoagulante con uniformidad de esta última en los distintos pacientes.

6).- La actividad anticoagulante no ha de requerir controles diarios de laboratorio, debiendo ser medible mediante procedimientos simples al alcance del paciente.

7).- El efecto debe cesar pronto una vez interrumpida la administración o cuando se suministra una droga antagonista.

8).- Debe ser económico.

Todavía no se ha llegado al anticoagulante ideal pero la investigación prosigue

ANTICOAGULANTES IN VIVO E IN VITRO

LA HEPARINA

ORIGEN Y QUIMICA.- La heparina es un anticoagulante que se forma en el organismo en las células cebadas o mastocitos -heparinocitos- del tejido conectivo, por lo que existen diversos órganos, para su uso terapéutico, se extrae del hígado y especialmente del pulmón y de la mucosa intestinal del bovino.

La estructura química de la heparina no ha sido completamente dilucidada, pero se sabe que es un mucopolisacárido, mejor dicho un ácido mucoítinpolisulfúrico de peso molecular de alrededor de 10 000, formado por unidades de un tetrasacárido constituido por ácido glucurónico y glucosamina, esterificados con ácido sulfúrico, debido justamente a estos grupos de ácido sulfúrico la heparina posee una alta carga electronegativa -aniónica- y, por lo tanto, tiene la propiedad de unirse con sustancias básicas como la protamina (proteína) y el azul de toluidina -colorante básico- que se combinan e inactiva la heparina. También dichos grupos aniónicos pueden unirse a las proteínas, especialmente las globulinas, lo que explica la acción anticoagulante de la heparina ya que muchos de los factores de la coagulación son globulinas.

La heparina, que es un ácido fuerte, forma sales con el bario y el sodio y es la heparina Sódica (Liquemine) la utilizada en medicina.

ACCION FARMACOLOGICA

Acción anticoagulante.

La droga, agregada a sangre fresca in vitro, alarga el tiempo de coagulación y la concentración de 1' 10 000 la impide totalmente, lo que ha sido aprovechada para efectuar exámenes de laboratorio -determinación de

la herotrosedimentación y del volumen globular (hematocrito), pero resulta muy cara y no se mezcla tan bien - como la sangre, como los otros anticoagulantes -oxalato, citrato- por lo que actualmente se emplea poco para ese fin.

In vivo, inyectada por vía intravenosa en los animales -perro, gato, conejo- y en el hombre, el tiempo de coagulación se alarga y la intensidad y duración del efecto son proporcionales a la dosis, pero en general dicha duración es breve, y así, con una dosis de 10 000 unidades internacionales (unos 10 mg.), el efecto comienza a los pocos segundos de la inyección, alcanza el máximo a los 5 a los 10 minutos y dura de 2 a 3 horas; si se inyecta por vía intramuscular o subcutánea (profunda), la duración de la acción es mayor, a unas 12 horas con 20-000 U.I., con retardo del comienzo de la misma, que puede presentarse a los 15 a 30 minutos de la inyección. - También el tiempo de protrombina se alarga por acción - de la heparina, pero no mucho.

MODO DE ACCION

De acuerdo con los estudios efectuados, la heparina interfiere directamente en el proceso de coagulación sanguínea por tres modos de acción, y son los siguientes:

- a) Prevención de la conversión de la protrombina

en trombina. Los estudios han demostrado que la heparina a bajas concentraciones inhibe la formación del activador intrínseco de la protrombina (protrombinasa sanguínea) y de tal manera queda impedida dicha conversión

b) Antagonismo con la trombina. La heparina en concentraciones elevadas antagoniza la acción de la trombina, es decir que actúa como antitrombina impidiendo la transformación del fibrinógeno en fibrina. En efecto, el tiempo de coagulación de un plasma *in vitro*, adicionado con una cantidad conocida de trombina, se alarga progresivamente con el agregado de cantidades crecientes de heparina la que constituye la base para un método de determinación de esta última.

c) Acción sobre las plaquetas. La heparina inhibe los cambios de las plaquetas necesarios para sus funciones en la hemostasia y en la coagulación, es decir su propiedad de adhesión, la de agregación y la liberación de su factor número 3 de coagulación, lo que se debe a la acción inhibitoria que tiene la droga sobre la trombina, que posee un importante papel en dicho procesos.

FARMACOCINETICA.

1º Absorción.- La heparina no es activa por vía bucal o sublingual, se absorbe bien en cambio cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, sobre to

do empleando soluciones concentradas; por dichas vías - existe un retardo de 15 a 30 minutos hasta que la acción sea aparente, lo que se debe a que el tejido subcutáneo graso constituye un depósito para la heparina. La heparina es bastante irritante para el músculo y capaz de provocar hemorragias en el mismo, siendo después de la intravenosa, la vía subcutánea la preferida.

2º Destino y Excreción. La acción breve de la heparina cuando se inyecta por vía intravenosa se debe a su rápida metabolización en el organismo, y el desdoblamiento de la heparina se realiza por una enzima, la heparinasa. Se sabe -mediante la reacción metacromática con el azul de toluidina- que la heparina se excreta en la orina, una pequeña parte -20%- como tal y la mayor parte como metabólicos inactivos, que han perdido la propiedad anticoagulante.

INTOXICACION.

Descripción.- Dosis elevadas de heparina son capaces de ocasionar hemorragias y trastornos óseos, y además, la droga puede provocar fenómenos alérgicos.

1) Las hemorragias, por disminución de la coagulabilidad sanguínea, pueden producirse en la misma forma que por el uso de las cumarinas e indandionas, en el caso de la heparina en el lugar de la inyección intramus-

cular; también pueden presentarse hemorragias en las heridas operatorias, que pueden ser serias, por lo cual no debe administrarse heparina en el posoperatorio, hasta por lo menos 3 horas después de la intervención quirúrgica.

2) Los trastornos óseos consisten en dolor y fracturas espontáneas de vértebras y costillas, demostrando la radiografía la existencia de osteoporosis, la que sucede en tratamientos prolongados, 6 meses o más, y condosís elevadas, 15 mil a 30 mil U. I. por día.

3) Los fenómenos alérgicos consisten en urticaria, erupciones cutáneas maculares, rinitis, fiebre, ataques asmáticos y aún shock anafiláctico, excepcional, pero que puede ser fatal.

El tratamiento en todos los casos consiste en la supresión de la droga, y en las hemorragias graves, -- transfusión sanguínea (1000 m') e inyección intravenosa de sulfato de protamina -antagonista de la heparina-. - 5 m' al 1% (50mg.), que pueden repetirse a los 15 minutos.

CONTRAINDICACIONES.

No debe usarse heparina en las enfermedades hemorrágicas -púrpura, hemofílica, ictericia-, en la amenaza de aborto, hemorragia digestiva -úlceras pépticas- y -genito urinaria, y después de intervenciones neurológicas.

cas y oculares donde cualquier hemorragia en el cerebro, médula espinal u ojo puede ser desastrosa.

ANTICOAGULANTES IN VIVO.
ANTICOAGULANTES SINTETICOS ORALES.

Origen y Quimica: los llamados anticoagulantes -- sinteticos o anticoagulantes orales corresponden a las-cumarinas e indandionas.

1º Cumarinas e Indandionas. Hace años, fue aisla da del trebol dulce averiado una sustancia cristalina, - que es el factor tóxico determinante de una enfermedad-hemorrágica del ganado que se alimenta con aquel vege-tal en malas condiciones. Esta sustancia resulto ser - el dicumarol y que actualmente se prepara por síntesis; es un derivado de la cumarina y esta emparentando quími-camente con el grupo de las vitaminas K, lo que sugiere un acción competitiva con las mismas -antivitamina K-. En realidad, estas drogas antiguamente denominadas hipo protrombinémicas por poseer la facultad de provocar - el alargamiento del tiempo de protrombina, corresponden a dos grupos quimicos, a saber, derivados de la cumari-na o cumarinas y derivados de la indandiona o indandio-nas, todas son anticoagulantes sintéticos y se ler deno-minan anticoagulantes orales, por utilizarse habitualmen-te por vía bucal.

DERIVADOS DE LA CUMARINA O CUMARINAS.

Como el dicumarol posee ciertos inconvenientes --

-Absorción irregular, duración de acción prolongada que impide un control adecuado-, se han sintetizado otros compuestos derivados de la 4-Hidroxycumarina, con el fin de obviar aquellos inconvenientes, como los que se expresan a continuación.

1) Algunos poseen un segundo grupo cumarínico -- que reemplaza al hidrógeno de la posición 3 del primero como es el biscumacetato de etilío (tromexan) que se diferencia del dicumarol por el añadido del acetato de etilío a nivel del puente metileno de aquella.

2) Otras cumarinas poseen un solo núcleo de hidroxycumarina y como reemplazante en la posición 3 un grupo aralquilo (arilo y alquilo); comprenden especialmente la warfarina sódica (coumadan sódico) y el acenocumarol (sintrom), diferenciándose este último de la anterior por tener un grupo nitro. Por su parte, la warfarina sódica es una sal muy soluble y estable que puede utilizarse por vía parenteral-intramuscular, intravenosa-, a diferencia de todas las demás cumarinas e indandionas, cuyas sales solubles no son estables.

DERIVADOS DE LA INDANDIONA O INDANDIONAS

Este grupo es análogo al de las cumarinas y el núcleo es la 1,3 indandiona que, por sustitución a nivel de la posición 2 por un grupo fenilo se tiene un compuesto fenindiona (Hedulin) prácticamente el único empleado

en la actualidad, aunque muy poco.

ACCION FARMACOLOGICA

Acción anticoagulante. Las cumarinas e indandionas tienen la propiedad de inhibir el proceso de la coagulación sanguínea únicamente in vivo, actuando no directamente sobre el mismo -tal como sucede con la heparina- sino deprimiendo la formación de los factores de la coagulación, por lo que constituyen anticoagulantes indirectos.

ACCION SOBRE EL NIVEL DE LA PROTROMBINA

Las cumarinas e indandionas, administradas por vía bucal o parenteral, provocan en los animales y en el hombre un alargamiento del tiempo de coagulación. Esta propiedad anticoagulante se debe a la capacidad de dichas drogas de producir un descenso del nivel de protrombina en el plasma sanguíneo -acción hipoprotrombinémica-.

El análisis de la acción de esas drogas utilizando los métodos pertinentes revela que su efecto fundamental es la disminución del nivel del factor VII o factor estable (proconvertina) en el plasma sanguíneo y secundariamente de la protrombina (verdadera) o factor II, así como también del factor IX o factor Christmas y del factor X o factor stuart-prower; en cambio, el factor V

o factor lábil (proacelerina) no es afectado. De esta manera se inhibe la formación de los activadores de la protrombina.

Después de la administración de la droga existe un período latente de 13 a 48 horas aun cuando se le administre por via intravenosa como sal sódica, la acción máxima se produce a los 2 a 4 días y el efecto desaparece a los 3 ó 12 días según la dosis y el farmaco utilizado.

VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LOS ANTICOAGULANTES SINTETICOS

Es notable la variación en la respuesta a las drogas, "Hipoprotrombinémicas" o anticoagulantes indirectos y la misma depende de una serie de factores, muchas veces incontrolables; entre ellos se tiene la fiebre, lesiones hepáticas y renales, diferentes drogas, la dieta y aun los cambios atmosféricos.

FARMACOCINETICA

Absorción. Las cumarinas e indandionas, ácidos débiles, se absorben perfectamente cuando se administran por vía bucal -anticoagulantes orales- y dicha absorción -en estómago e intestinos- es completa, como lo demuestra el hecho de que no se recuperan en las heces y que la respuesta es aproximadamente la misma por vía bucal-

e intravenosa. Hace excepción el Dicumarol que puede recuperarse hasta el 25% en las heces, lo que se debe a que precipita en el estómago y en el intestino por su escasa solubilidad.

Si se administra dichas drogas por vía bucal, su velocidad de absorción es diferente para los distintos grupos de las mismas, así, la concentración máxima en la sangre se produce alrededor de las 24 horas con el Dicumarol -absorción lenta-, a las 6 horas con la Warfarina sódica y la Fenindiona, y a las 3 horas con el Biscumacetato de etilo -absorción rápida-.

Destino y Excreción. Una vez absorbidas estas drogas pasan a la sangre, en el plasma sanguíneo las cumarinas e indandionas, drogas ácidas, circulan combinadas parcialmente con las proteínas, sobre todo la albúmina, y en ese sentido el Dicumarol se encuentra unido en su 98% con dicha proteína, lo que constituye un depósito de liberación lenta de la droga.

Pasan luego a los tejidos, sobre todo al hígado, pulmón, bazo y riñón. Atraviesan la placenta y pueden producir hemorragias en el feto, que pueden ser fatales. En el organismo, las cumarinas e indandionas son metabolizadas en su mayor parte, las primeras por oxidación a nivel de los microsomas hepáticos.

Todas estas drogas pasan a la leche, lo que puede

modificar la coagulabilidad sanguínea del niño lactante. Como las drogas se metabolizan en su mayor parte en el organismo, una porción libre poco importante se excreta en la orina, y el resto en forma de metabolitos.

La vida media del dicumarol es de 32 horas, mientras que la del biscumacetato de etilo es de 2 a 4 horas siendo de duración intermedia para el acenocumarol y la warfarina sódica.

INTOXICACION

En general la causa de los accidentes producidos con las cumarinas e indandionas, especialmente las hemorragias, obedecen a un exceso de dosis, pero debe tenerse en cuenta la gran variabilidad individual en la respuesta, lo que hace que no sea segura ninguna dosis, a menos que se vigile al paciente mediante determinaciones frecuentes del tiempo de protrombina. La droga más efectiva es el dicumarol, por su acción prolongada y la menos temible es el biscumacetato de etilo, pero ninguna a dejado de producir reacciones adversas.

SINTOMAS.- Se clasifican en hemorrágicos, gastrointestinales y fenómenos alérgicos.

1.- Hemorragias. Los trastornos hemorrágicos son los mas importantes y pueden presentarse en: a) nariz; epistaxis y b) boca, encías sangrantes; c) tracto-

gastrointestinal hematemesis, melena -aun mortales, en general debidas a una úlcera péptica no diagnosticada-, necrosis hemorragica del intestino con obstrucción -Ile o anticoagulante-; d) tracto genitourinario; hematuria -con dolor lumbar-, hemorragia uterina; e) pulmón: hemoptisis; f) pericardio: hemorragia con taponamiento cardiáco que puede ser mortal; g) piel; equimosis y necrosis hemorragica en el torax, en los miembros inferiores y en la mama en la mujer; h) sistema nervioso central; hemorragia subdural -cefalea interna cerebral- ictus y muerte- espinal -paraplejía-; i) suprarrenal: insuficiencia adrenal aguda.

En todos estos casos, por lo general -no siempre- el tiempo de protrombina es mayor de 35 segundos, o sea menor del 15% de lo normal.

2.- Manifestaciones Gastrointestinales. Además de las hemorragias descritas, pueden presentarse otros trastornos, generalmente léves que son: Anorexia, náuseas, vómitos, cólicos y diarreas.

3.- Fenómenos Alérgicos. Se observa principalmente con la fenindiona y consisten especialmente en urticaria, erupción morbiliforme -aun dermatitis exfoliativa-, adenopatía, fiebre, hepatitis con ictericia, y aun agranulocitosis fatal.

TRATAMIENTO: Esta enfocado en especial a los fe-

nómenos hemorrágicos ya que los otros ceden generalmente al suprimirse la medicación. Si el nivel protrombina es menor del 15% o sea el tiempo mayor de 35 segundos o bien si aparece la menor hemorrágia, se suprime la droga y se administrarán preparados de vitamina K, o Fitonadiona a la dosis de 5 mg. cada 6 horas por vía bucal, lo que se continuará hasta que los niveles hemáticos sobrepasen los límites peligrosos. En casos graves se administrará la fitonadiona por vía intravenosa a la dosis de 10 a 25 mg. cada 12 horas, como la acción de la vitamina K es un poco lenta -unas 12 horas-, deberá efectuarse una transfusión de sangre fresca -que aporta los factores de coagulación en déficit- de 500 a 1000 ml con efectos instantáneos.

CONTRAINDICACIONES

No deben utilizarse las cumarinas e indandionas.-

- a) En las afecciones hemorrágicas -hemofilia, púrpura-
- b) Insuficiencia hepática o renal, o alcoholismo crónico.
- c) Lesiones ulcerosas del tracto gastrointestinal -úlceras gastroduodenal, colitis ulcerosa-
- d) Úlceras o heridas abiertas sangrantes.
- e) Intervenciones quirúrgicas recientes en el cerebro o espinales, en las que una mínima hemorragia puede ser grave y aun fatal.

- f) Pericarditis -peligro de hemopericardio-.
- g) Endocarditis, subaguda bacteriana.
- h) Hipertensión maligna -hemorragia retiniana-.
- i) Hemorragia cerebral previa.
- j) Embarazo (peligro para el feto).
- k) Lactancia (peligro para el niño).
- l) Si no se dispone de facilidades de laboratorio para control del tratamiento.

AGENTES COAGULANTES O HEMOSTATICOS

FARMACOLOGIA.

Desde el punto de vista farmacológico, los agentes hemostáticos más importantes son los que favorecen o promueven la coagulación de la sangre, es decir, los agentes coagulantes, pues prácticamente son los únicos utilizados con el fin de producir el cese de la hemorragia. Son de dos tipos:

a) Coagulantes de acción general o sistémica, Vitamina K. Origen y Química.- Grupo de vitaminas K.

Las fuentes principales de la vitamina K, liposoluble son los vegetales verdes, como la espinaca, alfalfa, repollo, que contienen la vitamina K₁, mientras que la existente en las bacterias, harina de pescado putrefacto, materias fecales del hombre y animales es la vitamina K₂.

Químicamente, el grupo de las vitaminas K deriva de la naftoquinona -2- metil 1,4 naftoquinona.

Todos esos compuestos son liposolubles y completamente insolubles en agua, de manera que cuando se su ministran por vía bucal, necesitan sales biliares para su absorción, del mismo modo que los ácidos grasos. Hay otros compuestos sintéticos más simples derivados de la metilnaftoquinona, como la menadiona bisulfito sódico - (katerap), siendo además hidrosoluble -contiene alrededo del 50% de menandiona-, no requiere bilis para su absorción intestinal. Otro compuesto hidrosoluble es - el menadiol difosfato sódico (synkavit), que se transforma en menadiona al igual que la Katerap.

ACCION FARMACOLOGICA

En pacientes con hipoprotrombinemia y hemorragias por avitaminosis K, tal como sucede en la ictericia obs tructiva, fistula biliar -no llega bilis al intestino-, puede restaurarse a lo normal el tiempo de protrombina y el tiempo de coagulación, con la desaparición de las hemorragias.

- a) Por la ingestión de sales biliares.
- b) Mucho mejor mediante la ingestión de vitamina K, li posoluble, junto con sales biliares.
- c) Por la ingestión de preparados hidrosolubles sinté-

ticos.

d) Con mayor rapidez si se inyectan preparados de vitamina K por vía intramuscular y especialmente intravenosa, y en cuyo caso ya a las 2 horas de la inyección se produce la modificación del tiempo de protrombina.

En todos los casos de avitaminosis K existe en el plasma sanguíneo un déficit principalmente del factor VII (factor estable o proconvertina) y además de los factores IX (factor Christmas), X (factor Stuart-Power) y de protrombina o factor II, que constituye los rasgos responsable del defecto de coagulación existente y que desaparecen por la administración de vitamina K.

Cuando la hipoprotrombinemia no se debe a avitaminosis K, como sucede en las lesiones hepáticas graves -atrofia amarilla aguda, cirrosis-, en que el hígado es incapaz de formar los factores V, VII, IX, X y la protrombina, y la administración de vitamina K por cualquier vía no da resultado. En las otras enfermedades hemorrágicas, como la hemofilia, púrpura tampoco actúa la vitamina K.

FARMACOCINETICA

Absorción.- La menadiona, la fitonadiona y las vitaminas K₂, son liposolubles y por no ser hidrosolubles y-

no disolverse en el medio intestinal requieren la presencia de sales biliares en el intestino para su absorción; en cambio, la menadiona bisulfito sódico y el menadiol difosfato sódico son hidrosolubles y no necesitan de sales biliares.

Por vía subcutánea e intramuscular, los preparados hidrosolubles en solución acuosa y los liposolubles en solución oleosa son fácil y rápidamente absorbidos.

Destino y excreción.- Una vez absorbidas, la vitamina K pasa al hígado pero no se almacena mucho, y tampoco en otros órganos, de manera que es utilizada con bastante rapidez. Pasa a la leche, y por la placenta al feto, pero no en gran cantidad, y de ahí la ligera hipovitaminosis K habitual del recién nacido.

No se excreta en la orina, habiéndose metabolizado, en el organismo aparece en bastante cantidad en las heces, pero la mayor parte sintetizada por las bacterias intestinales y no absorbida.

Intoxicación.- Los preparados de vitamina K son poco tóxicos, sobre todo la fitoncidiona; sin embargo son capaces de producir algunos trastornos digestivos, sanguíneos y alérgicos.

1) Las manifestaciones digestivas se observan sobre todo con la menadiona a dosis elevadas y consisten en náuseas y vómitos.

2) Los trastornos sanguíneos pueden producirse en el recién nacido, sobre todo prematuro, por administración de menadiona y derivados, especialmente consiste en anemia hemolítica o hiperbilirrubinemia, pudiendo afectar esta última los núcleos basales del encéfalo (kernicterus), con rigidez muscular, sacudidas y movimientos coreiformes, lo que puede terminar por la muerte.

3) Las manifestaciones alérgicas, muy raras, se observan cuando se emplea la vía intravenosa y con el uso repetido de la fitonadiona; consisten en hipotensión arterial, mareos, taquicardia, pudiendo llegar al shock anafiláctico.

El tratamiento estriba en la supresión de la medicación y en medidas sintomáticas en cada caso.

MANEJO DE PROBLEMAS ESPECIFICOS

HEMORRAGIAS MENORES

El problema más común es el resamamiento continuo de sangre del tipo de la hemorragia en napa, a nivel de la zona de extracción. Esta eventualidad obliga a vigilar cuidadosamente al paciente durante el postoperatorio inmediato, cualquier medida que se tome en ese momento para asegurar una hemostasis completa, permitirá ob-

tener los resultados más satisfactorios.

No hay procedimiento que pueda aplicarse a todos los casos; no obstante, es fundamental guiarse por los siguientes criterios.

1.- Es esencial extraer los coágulos de la boca del paciente. La hemorragia continuara mientras el coágulo gelatinoso ocupe la superficie de la mucosa bucal.

2.- Suspéndase inmediatamente todas las formas de aspirina que el paciente pueda estar tomando. no deben presentarse analgesicos que contengan aspirina o salicilatos.

3.- Es importante mantener la cavidad bucal seca y tan libre de saliva como sea posible, para ello es útil hacer respirar al paciente por la boca. Las compresas de gasa seca sobre la zona sangrante constituyen -- probablemente, el mejor y más eficaz medio de control.

4.- Si la hemorragia no cede con este método aplicado en forma repetida debe recurrirse a otros procedimientos como el taponamiento con gasa a presión o con espuma de gelatina, trombina, cauterización etc.

5.- Es necesario aspirar continuamente para obtener una visibilidad optima de la zona hemorrágica.

6.- El valor de las suturas es máximo cuando pueden aplicarse eficazmente para comprimir la zona hemorrágica y ocluir los vasos o capilares sangrantes. No debe olvidarse que cada sutura produce dos orificios que son

puntos potenciales de hemorragia. Además no es raro que el cirujano haga muchas suturas absolutamente inútiles e ineficaces desde el punto de vista de la hemostasis. - Esto se debe principalmente, al hecho de que son relativamente pocos los casos en los cuales durante una intervención simple, es necesario despegar el periostio; si el periostio no puede ser movilizado, la sutura atraviesa simplemente la cavidad abierta y tiende a aumentar, en lugar de inhibir la intensidad de la hemorragia.

C O N C L U S I O N

La asistencia dental del paciente en general, ha sido siempre una responsabilidad del Odontólogo, he aqui la importancia de interesarse y adentrarse más en el tema de Hemostasis.

Ya que el Odontólogo generalmente atiende a pacientes ambulatorios, es necesario que brinde la mejor atención y protección, evitando así riesgos sobre todo en el terreno quirúrgico.

Debido al interes que se ha despertado en la población por el tratamiento dental, incluyendo cirugía o simple extracción, el Odontólogo debe extremar precauciones, que muchas ocasiones parecen simples, pero son de vital importancia dentro de la inspección inicial, evitando así, molestias y riesgos que pudieran poner en peligro la integridad del paciente.

El Odontólogo ha de proporcionar servicios adecuados, sobre todo con profesionalismo, considerando a cada paciente con sus individualidades, atendiendo cada caso particularmente, siendo él, quién oriente y resuelva los problemas.

Ha de tener un criterio claro y conciso sobre el diagnóstico y plan de tratamiento, de manera que pueda-

establecer cuando esta en sus manos la resolución de las entidades clínicas y cuando se debe recurrir a los especialistas, para consultar o dejar en manos de éstos el tratamiento de los casos que, por sus características correspondan al terreno de los especialistas, o bien apoyarse en pruebas de laboratorio, para tomar en cuenta el estado general del paciente y en particular de problemas específicos que se puedan presentar, resolviendo satisfactoriamente.

La presente tesis pretende cumplir con el valiosísimo cometido de recopilar y hacer a la vez fáciles, para el Odontólogo General, los conceptos básicos, teóricos, prácticos y generales, sobre la hemostasia, coagulación y sus complicaciones y tratamiento adecuado que deba seguir a través de intervenciones quirúrgicas menores.

B I B L I O G R A F I A

DIAGNOSTICO EN PATOLOGIA ORAL	Zegarrelly
FARMACOLOGIA	Siddney Ellis
FISIOLOGIA MEDICA	Arthur C. Guyton
FISIOPATOLOGIA BUCAL	Tiecke Stutewille
HEMATOLOGIA CLINICA	Heayelin
HEMATOLOGIA CLINICA	Wintrobe
INTRODUCCION A LA HEMATOLOGIA	Rapaport
MANUAL DE ANATOMIA	Kimber
MEDICINA INTERNA	Harrison
TRATADO DE HISTOLOGIA	Arthur W. Ham