



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Efectos de la colágena tipo I polimerizada al 1%
y polivinilpirrolidona (fibroquel) como coadyuvante
en la hemostasia alveolar

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

GONZÁLEZ ROBLES FRANCISCO JAIR SIMÓN

DIRECTOR: C.D JULIÁN JARDÓN MALDONADO

ASESOR: C.D ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ

Vo.Bo
H
Jardón
López





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE.

1. Introducción.....	1
2. Hemostasia.....	2
2.1. Generalidades	2
2.1.1 Constricción vascular.....	3
2.1.2 Formación del tapón plaquetario.....	4
2.1.3 Características físicas y químicas de las plaquetas.....	4
2.1.4 Mecanismo del tapón plaquetario.....	6
2.1.5 Importancia del método plaquetario para cerrar las lesiones vasculares.....	7
2.1.6 Coagulación sanguínea en el vaso roto.....	7
2.1.7 Organización fibrosa o disolución del coágulo.....	8
2.2. Mecanismo de coagulación de la sangre.....	8
2.2.1 Conversión de protrombina en trombina.....	9
2.2.2 Protrombina y trombina.....	10
2.2.3 Conversión del fibrinógeno en fibrina: formación del coágulo.....	11
2.2.4 Acción de la trombina sobre el fibrinógeno para formar la fibrina.....	11
2.2.5 Retracción del coágulo: suero.....	12
2.2.6 Círculo vicioso de la formación del coágulo.....	13
2.2.7 Factores de la coagulación.....	14
2.2.8 Mecanismo extrínseco para iniciar la coagulación	17
2.2.9 Mecanismo intrínseco para iniciar la coagulación.....	18
2.2.10 Papel de los iones calcio en las vías intrínseca y extrínseca.....	19
2.2.11 Interacción entre las vías extrínseca e intrínseca: resumen de la Iniciación de la coagulación sanguínea.....	20
2.3. Anticoagulantes en el sistema vascular	21
2.3.1 Prevención de la coagulación de la sangre en el sistema vascular normal: anticoagulantes intravasculares.....	21
2.3.2 Acción de la antitrombina, de la fibrina y de la antitrombina III.....	22
2.3.3 Heparina.....	22
2.3.4 Otros anticoagulantes.....	24

2.4.	Trastornos e inhibición de la coagulación sanguínea.....	24
2.4.1	Situaciones que provocan un sangrado excesivo en los seres humanos.....	24
2.4.2	Reducción de la protrombina, el factor VII, el factor IX y el factor X por el déficit de vitamina K.....	25
2.4.3	Anticoagulantes para uso clínico.....	26
2.4.4	Las cumarinas como anticoagulantes.....	27
2.4.5	Prevención de la coagulación de la sangre fuera del cuerpo.....	28
2.5.	Pruebas de coagulación de la sangre.....	29
2.5.1	Tiempo de hemorragia.....	29
2.5.2	Tiempo de coagulación.....	29
2.5.3	Tiempo de protrombina.....	30
3.	Colágena.....	31
3.1	Generalidades.....	31
3.2	Etapas en la síntesis y la secreción de procolágena en el citoplasma.....	32
3.3	Tipos de colágeno.....	32
3.4	Función de las fibras colágenas.....	33
4.	Colágena tipo I y polivinilpirrolidona (fibroquel).....	34
4.1.	Características generales.....	34
4.2.	Indicaciones terapéuticas.....	34
4.3.	Farmacocinética y farmacodinamia en humanos.....	35
4.4.	Contraindicaciones.....	36
4.5.	Dosis y vía de administración.....	36
4.6.	Presentación.....	37
5.	Caso Clínico.....	37
6.	Conclusiones.....	39
7.	Referencias Bibliográficas.....	40

1. Introducción.

Este trabajo tiene como finalidad evitar el accidente transoperatorio más común de la cirugía bucal que es la hemorragia y sus complicaciones. Haremos notar la gran importancia que tiene para el cirujano el conocimiento preciso de la hemostasia en sentido muy amplio, es decir, del conjunto de procesos biológicos y procedimientos técnico-quirúrgicos que sirven para detener y controlar la hemorragia.

Se observará la eficacia de la colágena tipo I y la polivinilpirrolidona (fibroquel esponja), regenerador tisular, como un coadyuvante en la hemostasia durante los procedimientos quirúrgicos de la cirugía bucal.

La acción quirúrgica, dado que necesariamente se secciona y lesiona los tejidos orgánicos, produce soluciones de continuidad en el sistema vascular, unas veces a nivel de la macrocirculación y siempre en la microcirculación (arteriolas, capilares y vénulas).

La consecuencia es la hemorragia transoperatoria, es decir, el flujo de la sangre fuera del sistema vascular, sea arterial o venoso y los fenómenos generales consiguientes a esas hemorragias cuando sobrepasan cierto límite sin ser controladas son ya conocidos como hipovolemia e hipoperfusión de los tejidos que pueden llegar hasta el estado de shock constituido.

Así la hemostasia es el resultado de un fino balance de nuestro organismo ante cualquier agresión externa.

2. Hemostasia.

2.1. GENERALIDADES.

La hemostasia es la prevención de la pérdida de la sangre. siempre que se lesiona o se rompe un vaso, la hemostasia se consigue mediante diversos mecanismos:

- 1) Constricción vascular,
- 2) Formación de un tapón de plaquetas,
- 3) Formación de un coágulo sanguíneo debido a la coagulación de la sangre,
- 4) Proliferación final de tejido fibroso dentro del coágulo sanguíneo para cerrar de forma permanente el agujero en el vaso.

La hemostasia puede ser considerada también desde el punto de vista técnica quirúrgica. Esta abarca todos los procedimientos técnicos que el cirujano emplea para controlar la hemorragia que se produce accidentalmente o durante el acto operatorio. En toda intervención quirúrgica para dominar la hemorragia son precisas las dos formas de hemostasia, ya que mientras las técnicas de hemostasia quirúrgica (ligaduras, coagulación térmica, presión mantenida, etc.) cierran los vasos macroscópicos, la hemostasia natural o espontánea detiene de modo preferente, la hemorragia que se produce en la extensísima microcirculación lesionada en el campo operatorio.

La hemostasia natural tiende a conseguir la formación de un coágulo resistente que cierre la solución de continuidad y detenga la salida de la sangre. La hemostasia efectiva depende de unas complejas interacciones.

2.1.1 Constricción vascular.

La constricción es el resultado de reflejos nerviosos de un espasmo miogénico local y de factores humorales locales de los tejidos traumatizados y de las plaquetas sanguíneas. Los reflejos nerviosos son iniciados por el dolor u otros impulsos originados en el vaso traumatizado o en los tejidos vecinos. La mayor parte de la vasoconstricción es el resultado probablemente de la contracción miogénica de los vasos sanguíneos iniciada por la lesión directa de la pared vascular. En los vasos pequeños las plaquetas son responsables de la mayor parte de la vasoconstricción al liberar el vaso constrictor tromboxano A₂. Cuanto mas se ha traumatizado un vaso, mayor es el grado de espasmo. Este espasmo vascular local puede durar muchos minutos o incluso horas, durante las que tienen lugar los procesos de taponamiento plaquetario y coagulación.⁽¹⁾

Existen cuatro principales sistemas enzimáticos en el plasma, que desempeñan un importante papel en la hemostasia y en el control de la inflamación. Son los sistemas de coagulación, fibrinolítico (plasmina), de las cininas y del complemento. En muchos aspectos éste último actúa como nexo de unión entre los fenómenos inmunológicos y los sistemas inflamatorios.

El sistema de las cininas genera los mediadores bradicinina y lisil-bradicinina o calidina. La bradicinina es un nonapéptido vasoactivo muy potente que causa la dilatación de las vénulas, aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso. Se genera tras la activación del factor de Hageman (XII) del sistema de coagulación sanguínea, mientras que la calidina se produce por activación del sistema de plasmina o por enzimas liberadas a partir de los tejidos lesionados.

Las células auxiliares entre ellas los mastocitos, los basófilos y las plaquetas, son importantes fuentes de mediadores vasoactivos, histamina y 5-hidroxitriptamina, que producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Muchos de los efectos proinflamatorios de C3a y C5a son el resultado de su capacidad para desencadenar la liberación de los granulos mastocitarios, dado que pueden bloquearse por los antihistamínicos. Los mastocitos y los basófilos constituyen también una vía mediante la cual el sistema inmunitario adaptativo puede desencadenar la inflamación.

Las plaquetas pueden activarse también por la acción del sistema inmunitario, dado que expresan los receptores Fc y son activados por inmunocomplejos. ⁽²⁾

2.1.2 Formación del tapón plaquetario.

Si la hendidura en el vaso sanguíneo es muy pequeña y aparecen muchas lesiones pequeñas en todo el cuerpo, se suele sellar mediante un tapón plaquetario en lugar de un coágulo de sangre.

2.1.3 Características físicas y químicas de las plaquetas.

Las plaquetas son pequeñísimos discos redondos u ovales de 2 a 4 micrómetros de diámetro. Se forman en la médula ósea a partir de los megacariocitos, que son células extremadamente grandes de las series hematopoyéticas de la médula ósea, que se fragmentan en plaquetas en la médula ósea o poco después de entrar en la sangre, especialmente

cuando tratan de pasar por los capilares pulmonares. La concentración total de plaquetas en la sangre está entre 150 000 y 300 000 por microlitro.

Las plaquetas tienen muchas características funcionales de las células completas, aunque no tienen núcleos ni pueden reproducirse. En su citoplasma hay factores activos, tales como: 1) molécula de actina y de miosina similares a las que se encuentran en las células musculares, así como otra proteína contractil, la trombostenina que hace que las plaquetas se contraigan; 2) restos del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi que sintetizan diversas enzimas y almacenan grandes cantidades de iones de calcio; 3) mitocondrias y sistemas enzimáticos que son capaces de formar trifosfato de adenosina y difosfato de adenosina (ADP); 4) sistemas enzimáticos que sintetizan prostaglandinas, que son hormonas locales que provocan muchos tipos de reacciones vasculares y tisulares locales; 5) una importante proteína llamada factor estabilizador de la fibrina y 6) un factor de crecimiento que hace que se multipliquen y crezcan las células endoteliales vasculares, las células musculares vasculares lisas y los fibroblastos, lo que provoca la proliferación vascular que ayuda a reparar las paredes vasculares lesionadas.

La membrana celular de las plaquetas también es importante. En su superficie hay una cubierta de glucoproteínas que evita su adherencia al endotelio normal y hace que se adhiera a las áreas lesionadas de la pared vascular, especialmente a las células endoteliales lesionadas, e incluso mas a cualquier colágeno expuesto de la profundidad de la pared vascular. Además, la membrana contiene grandes cantidades de fosfolípidos que desempeñan varios papeles activadores en múltiples puntos del proceso de coagulación de la sangre.

Por lo tanto, la plaqueta es una estructura activa. Tiene una vida media de 8 a 12 días, al final de la cual acaba su ciclo vital. Después es eliminada de

circulación principalmente por el sistema de macrófagos tisulares; mas de la mitad de las plaquetas son eliminadas por macrófagos del vaso, cuando la sangre atraviesa un enrejado de trabéculas apretadas. ⁽¹⁾

2.1.4 Mecanismo del tapón plaquetario.

La reparación con plaquetas de las brechas vasculares se basa en varias funciones importantes de la propia plaqueta: Cuando las plaquetas entran en contacto con una superficie vascular dañada, como las fibras de colágeno de la pared vascular o incluso las células endoteliales, cambian su característica de forma drástica.

Empiezan a hincharse, adoptan formas irregulares con numerosos pseudópodos radiantes que sobresalen de sus superficies; sus proteínas contractiles se contraen poderosamente y liberan los gránulos con múltiples factores activos. Se hacen muy pegajosas, de tal forma que se pegan a las fibras de colágeno; secretan grandes cantidades de ADP; y sus enzimas forman el tromboxano A₂, que se secreta también a la sangre.

El ADP y el tromboxano actúan sobre las plaquetas cercanas para activarlas, y la adhesividad de estas plaquetas adicionales hace que se adhieran a las plaquetas activadas originalmente. Por lo tanto, en cualquier desgarramiento del vaso, la pared vascular dañada o los tejidos extravasculares desencadenan un círculo vicioso de activación de un número sucesivamente mayor de plaquetas que su vez atraen más y más plaquetas adicionales, formando así un tapón plaquetario. En primer lugar este es un tapón bastante suelto, pero suele bloquear la pérdida de sangre si la brecha vascular es pequeña. ⁽³⁾

2.1.5 Importancia del método plaquetario para cerrar las lesiones vasculares.

Si el desgarro en un vaso es pequeño, el tapón plaquetario puede detener por sí mismo la pérdida de sangre, pero si hay una lesión grande, es necesario un coágulo de sangre para detener la hemorragia.

El mecanismo de taponamiento por las plaquetas es extremadamente importante para cerrar las pequeñísimas rupturas de los diminutos vasos sanguíneos que se producen cientos de veces. De hecho, las plaquetas cierran a menudo múltiples lesiones pequeñas a través de las células endoteliales fusionándose en realidad con ellas para formar una membrana de células endoteliales adicionales. ⁽¹⁾

2.1.6 Coagulación sanguínea en el vaso roto.

El tercer mecanismo de hemostasia es la formación del coágulo sanguíneo. El coágulo empieza a aparecer de 15 a 20 segundos si el traumatismo de la pared vascular ha sido intenso y en 1 a 2 minutos si ha sido leve.

Las sustancias activadoras de la pared vascular traumatizada y de las plaquetas y proteínas sanguíneas que se adhieren a la pared vascular traumatizada inician el proceso de coagulación.

Tres a seis minutos después de la ruptura de un vaso, si la brecha no es demasiado grande, toda la brecha o el extremo roto del vaso se llenan con el coágulo. Después de 20 a 60 minutos, el coágulo se retrae, esto cierra el vaso todavía más. Las plaquetas desempeñan un papel importante en la retracción del coágulo. ⁽⁵⁾

2.1.7 Organización fibrosa o disolución del coágulo.

Una vez que se ha formado el coágulo sanguíneo pueden suceder dos cosas:

- 1) Pueden invadirlo los fibroblastos, que posteriormente formaran el tejido conectivo por todo el coágulo.
- 2) Pueden disolverse.

La evolución habitual de un coágulo que se forma en una lesión pequeña de una pared vascular es la invasión por los fibroblastos, comenzando en la primera hora de la formación del coágulo (que promueve al menos en parte el factor de crecimiento secretado por las plaquetas). Esto continúa hasta una organización completa del coágulo en el tejido fibroso en una o dos semanas. Por otra parte, cuando se coagula sangre adicional para formar un gran coágulo como la sangre que ha salido a los tejidos, se suelen activar sustancias especiales dentro del coágulo que actúan como enzimas que disuelven el coágulo.

2.2 MECANISMO DE COAGULACIÓN DE LA SANGRE.

Teoría básica. En la sangre y en los tejidos se han encontrado mas de cincuenta sustancias importantes que afectan a la coagulación sanguínea, algunas que favorecen la coagulación, llamadas procoagulantes , y otras que loa inhiben, llamadas anticoagulantes. El que la sangre se coagule o no, depende del equilibrio entre estos dos grupos de sustancias. Normalmente predominan los anticoagulantes, y la sangre no se coagula; pero cuando se rompe un vaso, los procoagulantes en el área de la lesión se activan y anulan a los anticoagulantes, con lo que aparece el coágulo.

(1,2,6)

Mecanismo general. Todos los investigadores del campo de la coagulación sanguínea están de acuerdo en que la coagulación sanguínea tiene lugar en tres etapas esenciales:

- 1) En respuesta a la ruptura del vaso o lesión de la sangre se produce una compleja cascada de reacciones químicas en la sangre que afectan a más de una docena de factores de coagulación. El resultado neto es la formación de un complejo de sustancias activadas que en grupo se denominan activador de la protrombina.
- 2) El activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina a trombina.
- 3) La trombina actúa como una enzima para convertir el fibrinógeno en fibras de fibrina, que cogen en su red plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo.

2.2.1 Conversión de protrombina en trombina.

Después de formarse el activador de la protrombina debido a la ruptura del vaso sanguíneo o a la alteración de la sangre por sustancias activadoras especiales, el activador de la protrombina, en presencia de cantidades suficientes de Ca^{2+} iónico, provoca la conversión de protrombina en trombina produce la polimerización de las moléculas del fibrinógeno en fibras de fibrina en otros 10-15 segundos. Así pues, el factor limitador en la formación del coágulo sanguíneo suele ser la formación del activador de la protrombina y no las posteriores reacciones más allá de este punto, porque estas etapas finales se desarrollan finalmente con rapidez para formar el coágulo.

Las plaquetas también desempeñan un papel importante en la conversión de la protrombina en trombina, porque gran parte de la protrombina se une primero a los receptores de la protrombina en las plaquetas que ya se han unido al tejido dañado. A continuación, ésta unión acelera la formación de trombina a partir de la protrombina, lo que ocurre exactamente en el tejido donde es necesario el coágulo.

2.2.2 Protrombina y trombina.

La protrombina es una proteína plasmática, una alfa₂- globulina, con un peso molecular de 68,700. Está presente en el plasma normal en una concentración de unos 15 mg/dL⁽²¹⁾. Es una proteína inestable que puede desdoblarse fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la trombina, que tiene un peso molecular de 33,700, casi exactamente la mitad que el de la protrombina.

La protrombina se forma continuamente en el hígado y se utiliza constantemente en todo el organismo para la coagulación sanguínea. Si el hígado no produce protrombina, su concentración en el plasma se reduce demasiado para mantener una coagulación sanguínea normal en uno a varios días.

Para su formación en el hígado tiene que estar presente la vitamina K. La carencia de ésta vitamina por ejemplo por impedimentos en la resorción de grasas en el intestino conduce a trastornos de la coagulación sanguínea. ⁽³⁾

Por lo tanto en ausencia de vitamina K o la presencia de una hepatopatía que evite la formación de protrombina, pueden reducir la formación de protrombina en un grado tal, que se desarrolle una tendencia al sangrado⁽¹⁾

2.2.3 Conversión del fibrinógeno en fibrina: formación del coágulo.

Fibrinógeno. El fibrinógeno es una proteína de elevado peso molecular (340 000) que está en el plasma en cantidades de 100 a 700 mg/dL. El fibrinógeno en el hígado, y las hepatopatías reducen en ocasiones la concentración de fibrinógeno circulante igual que hacen con la concentración de protrombina como se mencionó antes.

Debido a su gran tamaño molecular, normalmente pasa poco fibrinógeno a los líquidos intersticiales; y debido a que es uno de los pasos esenciales en el proceso de coagulación, los líquidos intersticiales se suelen coagular mal si es que lo hacen. Sin embargo, cuando la permeabilidad de los capilares aumenta de forma patológica, entonces pasa fibrinógeno a los líquidos tisulares en cantidad suficiente para permitir la coagulación de éstos líquidos de la misma forma que coagula el plasma y la sangre total. ⁽⁷⁾

2.2.4 Acción de la trombina sobre el fibrinógeno para formar la fibrina.

La fibrina es una enzima proteica con capacidad proteolítica. Actúa sobre el fibrinógeno para eliminar cuatro péptidos de bajo peso molecular de cada molécula de fibrinógeno, formando una molécula de monómero de fibrina que tiene la capacidad automática de polimerizar con otras moléculas de monómero de fibrina. Por lo tanto, muchas moléculas de monómero de fibrina polimerizan en segundos en fibras largas de fibrina que forman el retículo del coágulo.

En los primeros estadios de la polimerización, las moléculas de monómero de fibrina se unen mediante enlaces hidrógeno no covalentes débiles, y las fibras nuevas que se forman no se entrecruzan con las otras, por lo tanto el coágulo resultante es débil y puede romperse con facilidad. Se produce todavía otro proceso durante los siguientes minutos que fortalecen mucho el retículo de fibrina. Implica a una sustancia llamada factor estabilizador de la fibrina, que está normalmente presente en pequeñas cantidades en las globulinas plasmáticas, pero que también se libera de las plaquetas atrapadas en el coágulo.

Antes de que el factor estabilizador de la fibrina pueda tener un efecto sobre las fibras de fibrina, debe activarse. La misma trombina que causa la formación de la fibrina activa, también el factor estabilizador de la misma^(8,1,2,3). Después esta sustancia activada opera como una enzima provocando la formación de enlaces covalentes entre las moléculas de monómero de fibrina, así como múltiples entrecruzamientos entre las fibras de fibrina adyacentes con lo que contribuye enormemente con lo que contribuye enormemente a la fuerza tridimensional que posee la red de fibrina.

2.2.5 Retracción del coágulo: suero.

Pocas minutos después de formarse el coágulo, empieza a contraerse y suele exprimir la mayor parte de líquido de su interior en veinte a sesenta segundos. El líquido exprimido se llama suero porque se ha eliminado todo su fibrinógeno y la mayor parte de todos los factores de coagulación; por ello el suero es diferente del plasma. El suero no puede coagularse debido a la ausencia de estos factores.

Las plaquetas son necesarias para que se produzca la retracción del coágulo. Por tanto, la falta de retracción del coágulo es una indicación de que el número de plaquetas en la sangre circulante es bajo. ⁽¹⁾

Las plaquetas atrapadas en el coágulo continúan liberando sustancias precoagulantes, una de las cuales es el factor estabilizador de fibrina, que causa más y más enlaces entrecruzados entre las fibras de fibrina adyacentes. ^(1,3,20)

Asimismo, las propias plaquetas contribuyen directamente a la contracción del coágulo al activar las moléculas de trombostenina, actina y miosina plaquetarias que son proteínas contractiles de las plaquetas y producen una fuerte contracción de las espículas de las plaquetas unidas a la fibrina. La trombina y los iones de calcio liberados de los depósitos de calcio de la mitocondria, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de las plaquetas, activan o aceleran la contracción.

A medida que se retrae el coágulo, los bordes de los vasos sanguíneos rotos se juntan, contribuyendo probablemente al estadio final de la hemostasia.

2.2.6 Círculo vicioso de la formación del coágulo.

Una vez que el coágulo sanguíneo ha empezado a aparecer, normalmente se extiende en unos minutos en la sangre que le rodea. Es decir, el propio coágulo inicia un círculo vicioso (retracción positiva) para promover mas coagulación. Una de las causas más importantes de esto, es el hecho de que la acción proteolítica de la trombina le permite actuar sobre muchos de los otros factores de coagulación, además de sobre el fibrinógeno. ⁽²⁾

Una vez que se ha formado una cantidad crítica de trombina, aparece un círculo vicioso, que hace que todavía se forme más coágulo sanguíneo y más trombina, de este modo, el coágulo sanguíneo sigue creciendo, hasta que algo detiene su crecimiento.

2.2.7 Factores de la coagulación.

Los factores de coagulación son formas inactivas de enzimas proteolíticas y cuando se convierten en formas activas, sus acciones enzimáticas provocan las reacciones en cascadas sucesivas del proceso de coagulación. ^(9,7,12)

Factor	Denominación (sinónimo)	Lugar más importante de formación	Propiedad función.	<u>Síndrome carencial</u> Denominación causa.
I	fibrinógeno	hígado	proteína soluble, precursor de fibrina	Afibrogenemia carencia de fibrina. Innata (autosómica recesiva); coagulopatía consuntiva lesiones del parénquima hepático
II	protrombina	hígado (dependiente de la vitamina K)	alfa ₁ -globulina, proenzima de la trombina (proteasa)	Hipoprotrombinemia. Innata (autosómica recesiva); lesiones hepáticas carencia de vitamina K coagulopatía consuntiva
III	tromboplastina tisular	Células tisulares		

IV	calcio		necesario para la activación de la mayoría de los factores de coagulación	
V	proacelerina, globulina aceleradora	Hígado	beta-globulina soluble, se une a la membrana del trombocito; activa por el factor IIa y Ca^{2+} Fva es parte del activador de protrombina	parahemofilia, hipoproacelerinemia. Innata (autosómica recesiva); enfermedades del hígado
VI	no procede (factor V activado)			
VII	proconvertina	Hígado (dependiente de la vitamina K)	alfa-globulina, proenzima (proteasa); factor VIIa activa con factor III y Ca^{2+} el factor X en el sistema extrínseco	hipoproconvertinemia. Innata (autosómica recesiva); carencia de vitamina K
VIII	globulina antihemofilia, AHG	(FvW: en dotelio, megacariocitos)	beta ₂ -globulina, forma complejo con factor von Willebrand	hemofilia A (hemofilia clásica) síndrome de von Willebrand. Innata (x-cromosómica recesiva) Innato (casi siempre autosómico dominante)

IX	factor Christmas	Higado (dependiente de la vitamina K)	alfa ₁ - globulina, sensible al contacto (proteasa)	hemofilia B. Innata (x-cromosómica recesiva)
X	factor Stuart-Prower	Higado (dependiente de la vitamina K)	alfa ₁ globulina, proenzima (proteasa); factor Xa es parte del activador de protrombina	carencia de factor X. Innata (autosómica recesiva)
XI	antecedente de la plasmatromboplastina	Desconocido	gamma-globulina, proenzima sensible al contacto; factor XIa activa junto con Ca ²⁺ el factor IX	carencia de PTA. Innata (autosómica recesiva); coagulopatía consuntiva
XII	factor de Hageman	Desconocido	beta-globulina proenzima sensible al contacto (proteasa)	síndrome de Hageman (clínicamente poco aparente la mayoría de las veces). Innata (casi siempre autosómico recesivo); coagulopatía consuntiva
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	megacariocitos	beta-globulina, proenzima (transamidasa) factor XIIIa produce el entrelazamiento de la fibrina	carencia de factor XIII. Innata (autosómica recesiva), coagulopatía consuntiva.

	precalicreina, factor de Fletcher	desconocido	beta-globulina, proenzima (proteasa)	la carencia clínicamente no aparente. Innata.
	quininógeno de alto peso molecular, factor de Fitzgerald	desconocido	alfa-globulina; apoya la activación por contacto del factor XII Y XI	la carencia clínicamente no aparente. Innata

Fuente: Schmidh. Fisiología Humana. pp. 456-457.

2.2.8 Mecanismo extrínseco para iniciar la coagulación.

Para iniciar la formación del activador de la protrombina, comienza con un traumatismo de la pared vascular o tejidos extravasculares y se produce:

- 1) Liberación del factor tisular. El tejido lesionado libera un complejo de varios factores llamado factor tisular o tromboplastina tisular. Se compone especialmente de las membranas de los tejidos y de un complejo lipoproteico que contiene una importante enzima proteolítica.
- 2) Activación del factor X: Papel del factor VII y del factor tisular. El complejo lipoproteico del factor tisular forma un complejo con el factor VII de la coagulación y, en presencia de los iones de calcio actúa por vía enzimática sobre el factor X para formar factor X activado.
- 3) Efecto del factor X activado para formar el activador de protrombina: papel del factor V. El factor X activado se combina inmediatamente con los fosfolípidos tisulares que forman parte del factor tisular o con fosfolípidos adicionales liberados de las plaquetas, así como con el factor V para formar el complejo llamado activador de la protrombina. En unos pocos segundos, esto rompe la protrombina para formar trombina, y el proceso de coagulación procede como ya se ha explicado. Al principio el factor V del complejo activador de la protrombina está inactivo, pero una vez que comienza la coagulación y se empieza a formar trombina, la acción

proteolítica está activa al factor V. Este se convierte entonces en un potente acelerador de la activación de la protrombina final, el factor X activado es la proteasa real que escinde la protrombina en trombina, el factor V activado acelera enormemente esta actividad de proteasa, y los fosfolípidos actúan como un vehículo que aceleran más el proceso.

2.2.9 Mecanismo intrínseco para iniciar la coagulación.

El segundo mecanismo para iniciar la formación del activador de la protrombina, y por lo tanto para iniciar la coagulación, comienza con el traumatismo de la propia sangre o la exposición de la sangre al colágeno en un vaso sanguíneo lesionado, y después continúa a través de la serie de reacciones en cascada.

1) El traumatismo sanguíneo produce la activación del factor XII y libera fosfolípidos plaquetarios. El traumatismo de la sangre o la exposición de la sangre al colágeno de la pared vascular, altera dos importantes factores de la coagulación en la sangre, el factor XII y las plaquetas. Cuando el factor XII se altera, como ocurre al entrar en contacto con el colágeno o con una superficie mojada como el vidrio, adquiere una nueva configuración que le convierte en una enzima proteolítica llamado factor XII activado. Al mismo tiempo, el traumatismo sanguíneo también lesiona plaquetas, debido a la adherencia o bien al colágeno o bien a una superficie mojada, esto libera fosfolípidos plaquetarios que contienen la lipoproteína llamada factor plaquetario III, que también desempeña un papel en las reacciones de la coagulación posteriores.

2) Activación del factor XI. El factor XII activado actúa por vía enzimática sobre el factor XI para activarlo, que es el segundo paso en la vía

intrínseca. Esta reacción también precisa el cininógeno y es acelerada por la precalicreína.

3) Activación del factor IX por el factor XI activado. El factor XI activado actúa entonces de forma enzimática sobre el factor IX para activarlo también.

4) Activación del factor X: papel del factor VIII. El factor IX activado, actuando junto con el factor VIII activado y a los fosfolípidos y al factor III de las plaquetas lesionadas, activan al factor X. Es evidente que si hay un aporte limitado del factor VIII de plaquetas, este paso es deficiente. El factor VIII es el que falta en la persona con la hemofilia, por lo que se le llama factor antihemofílico. Las plaquetas son el factor de coagulación que falta en la enfermedad hemorrágica llamada trombocitopenia. ⁽¹⁰⁾

5) Acción del factor X activado para formar el activador de la protrombina: papel del factor V. Este paso de la vía intrínseca es el mismo que el último paso de la vía extrínseca, es decir, el factor X se combina con el factor V y las plaquetas o los fosfolípidos tisulares para formar el complejo llamado activador de la protrombina. El activador de la protrombina inicia a su vez en cuestión de segundos, la escisión de la protrombina para formar trombina, poniendo en movimiento el proceso final de la coagulación. ⁽³⁾

2.2.10 Papel de los iones calcio en las vías intrínseca y extrínseca.

Excepto para los primeros dos pasos de la vía intrínseca, los iones calcio son necesarios para favorecer o acelerar todas las reacciones. Por tanto, en ausencia de iones calcio, la sangre no se coagulará.

En el organismo vivo, la concentración de iones calcio rara vez se reduce lo suficiente como para afectar de forma significativa a la cinética de la coagulación sanguínea. Por otro lado, cuando se extrae sangre a una persona, se puede evitar su coagulación reduciendo la concentración de iones calcio por debajo del nivel umbral para la coagulación, ya sea desionizando el calcio, haciéndolo reaccionar con sustancias como el ion citrato, o precipitando el calcio con sustancias como el ion oxalato.⁽⁵⁾

2.2.11 Interacción entre las vías extrínseca e intrínseca: resumen de la iniciación de la coagulación sanguínea

Es evidente, a partir de los esquemas de los sistemas intrínsecos y extrínsecos anteriores, que después de la ruptura de los vasos sanguíneos, la coagulación se inicie por las dos vías de forma simultánea. El factor tisular inicia la vía extrínseca, mientras que el contacto del factor XII y de las plaquetas con el colágeno en la pared vascular inicia la vía intrínseca.

Una diferencia especialmente importante entre las vías intrínseca y extrínseca es que la vía extrínseca puede ser de naturaleza explosiva; una vez iniciada, su velocidad está limitada sólo por la cantidad de factor tisular liberado por los tejidos lesionados y por las cantidades de factores X, VII, y V en la sangre.

En un traumatismo tisular intenso, la coagulación puede producirse en tan solo 15 segundos. La vía intrínseca es mucho más lenta necesitando de 1-6 minutos para producir la coagulación.⁽¹¹⁾

2.3. ANTICOAGULANTES EN EL SISTEMA VASCULAR

2.3.1 Prevención de la coagulación de la sangre en el sistema vascular normal: anticoagulantes intravasculares.

Factores de la superficie endotelial.

Probablemente los factores más importantes que evitan la coagulación en el sistema vascular normal son:

- 1) La tersura del endotelio, que evita la activación por contacto del sistema de coagulación intrínseco;
- 2) Una capa de glucocálix, un mucopolisacárido absorbido a la superficie interna del endotelio que repele los factores de coagulación y las plaquetas, evitando así la activación de la coagulación.
- 3) Una proteína unida a la membrana, la trombomodulina, que se une a la trombina. La unión de la trombomodulina a la trombina no solo reduce la velocidad del proceso de coagulación al retirar la trombina, sino que el complejo trombomodulina-trombina activa también una proteína plasmática, la proteína C, que actúa como un anticoagulante al inactivar los factores V y VIII activados.

Cuando la pared endotelial se lesiona, se pierden su tersura, y su capa de glucocálix- trombomodulina, lo que activa al factor XII y a las plaquetas, iniciando la vía intrínseca de la coagulación. Si el factor XII y las plaquetas entran en contacto con el colágeno subendotelial, la activación es incluso más enérgica.

2.3.2 Acción de la antitrombina, de la fibrina y de la antitrombina III.

Entre los anticoagulantes más importantes de la sangre se encuentran los que extraen la trombina de la sangre. Los más potentes son:

- 1) Las fibras de fibrina que se forman durante el proceso de coagulación.
- 2) Una alfa-globulina llamada antitrombina III o cofactor antitrombina-heparina. Mientras se está formando un coágulo, aproximadamente del 85 – 90 % de la trombina formada a partir de la protrombina es absorbida por las fibras de fibrina a medida que se vigilan estos. Esto ayuda a evitar la diseminación de la trombina en el resto de la sangre y, por tanto, evita la diseminación excesiva del coágulo.

La trombina que no es absorbida por las fibras de fibrina se combina con rapidez con la antitrombina III, que bloquea el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno, e inactiva después la trombina unida durante los siguientes 12-20 minutos.

2.3.3 Heparina.

La heparina es otro potente anticoagulante. Sin embargo, su concentración en la sangre suele ser baja de forma que solo en condiciones fisiológicas limitadas tiene efectos anticoagulantes significativos. Por otro lado, se utiliza ampliamente en la práctica médica para evitar la coagulación intravascular.

La molécula de heparina es un polisacárido conjugado con carga muy negativa. Por sí mismo, tiene poca o ninguna propiedad anticuagulante,

pero cuando se combina con la antitrombina III, en la extracción de la antitrombina aumenta de 100 a 1000 veces y de esta forma actúa como un anticoagulante. Por tanto, en presencia de un exceso de heparina, la extracción de trombina de la sangre circulante por la antitrombina III es casi instantánea.

El complejo de heparina y antitrombina III extrae otros factores de la coagulación activados además de la trombina, aumentando aun más la eficacia de la anticoagulación. Estos otros factores son los factores activados XII, XI, IX y X.

La heparina la producen muchas células diferentes del cuerpo humano, pero se forman cantidades especialmente grandes en los mastocitos basófilos localizados del tejido conectivo precapilar de todo el cuerpo. Éstas células las secretan continuamente pequeñas cantidades de heparina que difunden al sistema circulatorio. Además, los basófilos de la sangre que desde el punto de vista funcional son casi idénticos a los mastocitos, liberan cantidades pequeñas de heparina al plasma.⁽¹²⁾

Los mastocitos abundan en el tejido que rodea los capilares de los pulmones, y en menor grado en los capilares del hígado. Es fácil comprender porque podrían ser necesarias cantidades de heparina en estas áreas, ya que los capilares pulmonares y hepáticos reciben muchos coágulos embólicos formados en la sangre venosa que fluye lentamente; la formación suficiente de heparina evita un mayor crecimiento de los coágulos.⁽¹⁾

Como la heparina tiene que ser administrada parenteralmente se degrada además rápidamente y solo actúa cuatro a seis horas, para la terapia duradera de las enfermedades con propensión a la trombosis se prefieren derivados de la cumarina, que es efectiva por vía oral. Las cumarinas

actúan como antagonistas de la vitamina K, que desplazan la vitamina de su apoenzima (gama-glutamyl-carboxilasa) en el hígado. El efecto de la cumarina se puede eliminar de nuevo con un aumento de la concentración de vitamina K (antagonismo competitivo o inhibición competitiva).

2.3.4 Otros anticoagulantes.

Junto a las sustancias inhibidoras de la coagulación que son activos sistemáticamente, se conocen algunas sustancias animales que pueden ser usadas como inhibidores locales de la coagulación. A ellas pertenece la hirudina, una antitrombina que esta contenida en la saliva de la sanguijuela. Algunos venenos de serpiente con efectos inhibidores de la coagulación impiden la formación de fibrina. También la saliva de insectos chupadores de sangre tiene una acción inhibidora de la coagulación sanguínea. De la glándula salival de los tábanos se pudo aislar la tabanina que actúa como antitrombina.⁽³⁾

2.4. TRASTORNOS E INHIBICIÓN DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA.

2.4.1 Situaciones que provocan un sangrado excesivo en los seres humanos.

El sangrado excesivo puede ser el resultado de un déficit de cualquiera de los muchos factores de coagulación. Se exponen tres tipos particulares de tendencias hemorrágicas que se han estudiado a profundidad:

- 1) La hemorragia causada por el déficit de vitamina K.
- 2) La hemofilia.

3) La trombocitopenia.

2.4.2 Reducción de la protrombina, el factor VII, el factor IX y el factor X por el déficit de vitamina K.

Con pocas excepciones, casi todos los factores de la coagulación se forman en el hígado. Por tanto, enfermedades hepáticas tales como la hepatitis, la cirrosis y la atrofia amarilla aguda pueden deprimir a veces el sistema de coagulación tanto que en el paciente se desarrolle una tendencia grave a la hemorragia.

Otra causa de una formación deprimida de factores de la coagulación en el hígado, es el déficit de vitamina K. Esta es necesaria para la formación de cinco factores de coagulación importantes: La protrombina, el factor VII, el factor IX, el factor X y la proteína c. En ausencia de vitamina K, la insuficiencia de estos factores de la coagulación puede provocar una seria tendencia a la hemorragia.

La vitamina K la sintetizan continuamente en el tubo digestivo las bacterias, de forma que el déficit de vitamina K rara vez aparece en una persona normal debida a una ausencia en la dieta, excepto en los recién nacidos antes de que se establezca su flora bacteriana intestinal en las enfermedades digestivas, a menudo se produce un déficit de vitamina K como resultado de una mal absorción de grasas en el tubo digestivo, ya que la vitamina K es liposoluble y se suele absorber en la sangre junto con las grasas. ^(13,1)

Una de las causas más prevalentes de déficit de vitamina K es el fracaso del hígado para secretar bilis en el tubo digestivo (lo que se produce, bien debido a una obstrucción de los conductos biliares, o bien debido a una hepatopatía) porque la ausencia de bilis evita una digestión y absorción

adecuadas de las grasas y por tanto, disminuye también la absorción de vitamina K.

De este modo, la hepatopatía a menudo reduce la producción de protrombina y de otros factores debido a una mala absorción de la vitamina K y a la alteración de las células hepáticas. Por ello, se inyecta vitamina K a todos los pacientes con hepatopatía u obstrucción de los conductos biliares antes de llevar a cabo cualquier procedimiento quirúrgico. Habitualmente, si se administra vitamina K a un paciente con déficit 4-8 hrs. antes de la operación, y las células parenquimatosas hepáticas tienen una función de al menos la mitad de lo normal, se producirán suficientes factores de coagulación para evitar un sangrado excesivo durante la operación.

2.4.3 Anticoagulantes para uso Clínico.

En algunos procesos tromboembólicos, es deseable retrasar el proceso de coagulación. Con este propósito se han desarrollado varios anticoagulantes. Los más útiles a nivel clínico son la heparina y las cumarinas. ^(2,5,14)

La heparina comercializada se extrae de varios tejidos animales diferentes y se prepara en una forma casi pura. La inyección de cantidades relativamente pequeñas, aproximadamente 0.5 a 1 miligramo por kilogramo de peso corporal, aumenta el tiempo de coagulación de la sangre desde el valor normal de unos seis minutos a 30 o más. Además este cambio en el tiempo de coagulación es instantáneo, evitando o reduciendo así de forma inmediata el mayor desarrollo del proceso tromboembólico. La acción de la heparina dura entre 1.5 y 4 horas. La heparina inyectada es destruida por una enzima de la sangre conocida como heparinasa⁽¹⁵⁾. En el tratamiento de un paciente con heparina, a veces se administra una cantidad excesiva,

y se producen crisis graves de hemorragia. En estos casos la protamina actúa de forma específica como una antiheparina, y se puede normalizar el mecanismo de coagulación administrando esta sustancia. La protamina se combina de forma electrostática con la heparina y la inactiva porque lleva cargas eléctricas muy positivas, mientras que la heparina tiene cargas muy negativas.

2.4.4 Las cumarinas como anticoagulantes.

Cuando a un paciente se le administra una cumarina, como la warfarina, la concentración plasmática de la protrombina y de los factores VII, IX y X formados en el hígado, empieza a disminuir, lo que indica que la warfarina tiene un potente efecto depresor sobre la formación hepática de estos compuestos. La warfarina produce este efecto al competir con la vitamina K en sus lugares reactivos de los procesos enzimáticos para la formación de protrombina y de los otros tres factores de la coagulación, bloqueando así la acción de la vitamina K. ^(16,13,10)

Tras la administración de una dosis eficaz de warfarina, la actividad coagulante de la sangre se reduce a aproximadamente un 50% de lo normal transcurridas 12 horas, y a un 20 % transcurridas 24 horas. En otras palabras, el proceso de coagulación no se bloquea de inmediato, sino que debe esperar el consumo de la protrombina y de los otros factores ya presentes en el plasma. La coagulación vuelve a ser normal entre uno y tres días después de suspender el tratamiento.

2.4.7 Prevención de la coagulación de la sangre fuera del cuerpo.

Aunque la sangre extraída del organismo y mantenida en un tubo de cristal se coagula normalmente en unos seis minutos, la sangre recogida en contenedores con silicona a menudo no se coagula en una hora o más. La razón de este retraso es que la preparación de las superficies de los contenedores con silicona evita la activación por contacto de las plaquetas y del factor XII, que son los dos efectos que inician el mecanismo de la coagulación intrínseca. Por otra parte, los contenedores de cristal nm90 tratados permiten la activación por contacto y la aparición rápida del coágulo.

La heparina se puede utilizar para evitar la coagulación de la sangre dentro y fuera del organismo. La heparina se utiliza especialmente en todos los procedimientos quirúrgicos en los que la sangre debe pasar a través de una máquina corazón-pulmón o un riñón artificial y volver a la persona. Para evitar la coagulación de la sangre fuera del organismo se pueden utilizar también varias sustancias que reducen la concentración de iones calcio en la sangre. Por ejemplo, los compuestos de oxalato solubles mezclados en cantidades muy pequeñas con una muestra de sangre, provocan la precipitación del oxalato de calcio del plasma y por tanto, reducen tanto las concentraciones de iones calcio que se bloquea la concentración sanguínea.

Un segundo agente desionizante del calcio utilizado para evitar la coagulación es el citrato de sodio, de amoníaco o de potasio. El ion citrato se combina con el calcio en la sangre para producir un compuesto de calcio no ionizado y la ausencia de calcio iónico evita la coagulación. Los anticoagulantes a base de citrato tienen una importante ventaja sobre los anticoagulantes con oxalato, porque el oxalato es tóxico para el organismo,

mientras que por vía intravenosa se pueden inyectar cantidades de citrato. Tras la inyección, el hígado extrae el ion citrato de la sangre en pocos minutos y lo polimeriza en glucosa, o lo metaboliza directamente para obtener energía.

En consecuencia, en un receptor se puede inyectar en pocos minutos 500 ml de sangre que se han vuelto incoagulables con el citrato sin consecuencias adversas. Si el hígado está lesionado, o si se administra grandes cantidades de sangre o plasma citrato con demasiada rapidez, el ion citrato puede no extraerse suficientemente rápido, y deprimir la concentración del ion calcio en la sangre, lo que puede producir tetania y una muerte convulsiva.

2.5. PRUEBAS DE COAGULACIÓN DE LA SANGRE.

2.5.1 Tiempo de hemorragia.

Cuando se utiliza un cuchillo afilado para pinchar la punta del dedo o el lóbulo de una oreja, la hemorragia suele durar de 1-6 minutos. El tiempo depende en gran medida de la profundidad de la herida y del grado de hiperemia del dedo en el momento de la prueba. La ausencia de varios factores de la coagulación puede prolongar el tiempo de hemorragia, pero es especialmente prolongado en la ausencia de plaquetas.

2.5.2 Tiempo de coagulación.

Se han aconsejado muchos métodos para determinar el tiempo de coagulación. El más ampliamente utilizado es la recogida de sangre en un tubo de ensaye de vidrio que se agita cada treinta segundos

aproximadamente hasta que la sangre se coagula. Mediante este método, el tiempo de coagulación normal es de unos 6-10 minutos. ^(17.1)

Los procedimientos que utilizan múltiples tubos de ensayo se han aconsejado para determinar el tiempo de coagulación de forma mas precisa. Los tiempos de coagulación dependen también del estado del propio vidrio e incluso del tamaño del tubo, lo que hace necesario un grado elevado de estandarización para obtener resultados precisos. Una enfermedad típica que provoca un aumento de tiempo de coagulación es la hemofilia, pero un déficit de cualquiera de los factores de la vía intrínseca puede ser el culpable.

2.5.3 Tiempo de protrombina.

El tiempo de protrombina proporciona una indicación de la cantidad total de protrombina en la sangre. Los medios para determinar el tiempo de protrombina son los siguientes:

La sangre que se extrae del paciente se oxalata de inmediato para que ninguna porción de protrombina pueda pasar a trombina. Después, la sangre oxalata se mezcla rápidamente con un gran exceso de iones calcio y de factor tisular. El calcio anula el empleo del oxalato, y el factor tisular activa la reacción protrombina-a-trombina a través de la vía de coagulación extrínseca. El tiempo necesario para que la coagulación tenga lugar se conoce como tiempo de protrombina⁽¹⁸⁾. El tiempo de protrombina normal es de unos 12 segundos, pero esto depende hasta cierto punto del procedimiento exacto realizado. En cada laboratorio, se dibuja una curva que relaciona la concentración de protrombina con el tiempo de protrombina para el método utilizado de forma que se puede cuantificar la protrombina en la sangre.

Se han aconsejado pruebas similares a la del tiempo de protrombina para determinar las cantidades de otros factores de coagulación en el organismo. En cada una de estas pruebas, a la sangre oxalatada se añaden a la vez excesos de iones calcio y de otros factores junto al que se quiere comprobar, y después se determina el tiempo de coagulación de la misma forma que el tiempo de protrombina habitual. Si el factor es deficiente, el tiempo se prolonga considerablemente. ⁽¹⁾

3. Colágena.

3.1.GENERALIDADES

Se ha demostrado que la estructura molecular de las microfibrillas de colágeno están compuestas por unidades muy pequeñas llamadas tropocolágeno (*gr. trope*, girar, es decir, viajar hacia el colágeno), que son moléculas alargadas, rígidas de unos 300 nm. de largo y 1,5 nm de espesor. Cada molécula de tropocolágeno está compuesta por tres cadenas polipeptídicas, denominadas cadenas alfa, arrolladas entre sí en una espiral triple, lo que confiere a la molécula de tropocolágeno un aspecto similar a un cordón ⁽¹⁹⁾. Las cadenas alfa poseen una composición de aminoácidos poco común, dado que alrededor del 30 % corresponde a glicina y el 30 % a prolina o a hidroxiprolina. La hidroxiprolina no se encuentra en cantidades destacables en otras proteínas, lo cual es de importancia clínica, dado que la degradación patológica del colágeno del organismo, por ejemplo debido a un aumento en la resorción ósea conduce a la eliminación de gran cantidad de hidroxiprolina por la orina.

El colágeno también contiene cantidades inusuales de hidroxilisina. Las tres cadenas alfa arrolladas están organizadas en la molécula de tropocolágeno de modo tal que las moléculas de glicina, que no tienen

cadenas laterales (y en consecuencia ocupan menos espacio) están orientada hacia el interior del espiral, mientras que los grupos laterales de prolina e hidroxiprolina (más voluminosos) se orientan hacia el exterior, lo cual también vale para las cadenas laterales de otros aminoácidos. Los anillos de prolina e hidroxiprolina impiden la rotación de las cadenas, dado que se rechazan y contribuyen a la estabilidad de la macromolécula. Las tres cadenas alfa están unidas entre sí mediante enlaces cruzados intermoleculares.⁽⁴⁾

3.2 ETAPAS EN LA SÍNTESIS Y LA SECRECIÓN DE PROCOLÁGENA EN EL CITOPLASMA

La colágena se sintetiza a partir de un precursor llamado procolágena. La síntesis de las cadenas alfa de la procolágena ocurre en relación con los polirribosomas del retículo endoplásmico rugoso. Cuando se sintetizan inicialmente, estas cadenas son algo más largas que después, porque se añade una cola de aproximadamente 13 nm a cada una conforme se van produciendo. Cierta número de residuos de prolina y de lisina en las cadenas se hidroxilan al cabo de tres minutos de incorporarse en la cadena que se está sintetizando, y se necesitan solo cinco a seis minutos para la síntesis de una cadena completa.^(5,1,2)

3.3 TIPOS DE COLÁGENO.

Los tipos de tropolágeno que forman microfibrillas con bandas transversales incluyen, los tipos, I, II, III, V y XI. Por lo general las microfibrillas contienen más de un tipo de moléculas de tropocolágeno de tipo I y III mientras que en las microfibrillas de la córnea se encuentran los tipos I y V entre otros.

Colágeno tipo I: Es el que aparece en mayor cantidad en el organismo, forma parte de la dermis, los vasos sanguíneos, los tendones y los huesos

Colágeno tipo III: También esta muy difundido y puede aparecer junto con el colágeno tipo I. También forma parte de las fibras reticulares. Los colágenos tipo I y III (junto con el **colágeno tipo II**, que se encuentra por ejemplo en el cartilago) forman fibras visibles con el microscopio óptico, mientras que la mayoría de los demás tipos de colágeno sólo se pueden detectar mediante técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos marcados contra esos tipos.

Los colágenos I, II y III también se denominan colágenos "clásicos" formadores de fibrillas. Representan el 80-90 % del total de colágeno del organismo. Los tipos de colágeno que no forman microfibrillas con bandas transversales y, por lo tanto tampoco fibras, incluyen los tipos IV y VI.

Colágeno tipo IV. Sólo se encuentra en las láminas basales, donde las moléculas de tropocolágeno forman un reticulado tridimensional de tipo filamentoso.

Colágeno tipo VI. Es poco frecuente pero forma, por ejemplo, reticulados filamentosos que rodean los nervios y los vasos sanguíneos.

3.4 FUNCIÓN DE LAS FIBRAS COLÁGENAS.

La función de las fibras de colágeno es, sobre todo, fortalecer el tejido conectivo. Las fibras de colágeno son flexibles lo que permite cierta movilidad del tejido conectivo y al mismo tiempo presentan gran resistencia a la tracción en sentido longitudinal. Así, se necesita una carga de varios

cientos de kilos por centímetro cuadrado para alcanzar el punto de ruptura de las fibras de colágeno humanas cuando transcurren densamente empaquetadas y en paralelo como en los tendones. El colágeno es elástico, pero rígido por lo que la prolongación en el límite de ruptura sólo ronda el 15%. (4)

4. Colágena tipo I y polivinilpirrolidona (fibroquel).

4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Fibroquel en presentación de esponja es un biofármaco formado por la mezcla irradiada de colágena tipo I y polivinilpirrolidona. Fibroquel tiene la capacidad hemostática, antifibrótica, fibrolítica e inductora de la cicatrización.

Cada cm² de esponja contiene colágena-polivinilpirrolidona equivalente a colágena 2.2 mg.

Fibroquel esponja es sólido fibroso preparado a base de colágena "nativa" obtenida de la piel de porcino y polivinilpirrolidona que potencializa su efecto, es esterilizado por radiación gamma. (20.5.1)

4.2 INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Fibroquel esponja está indicado en:

Uso interno: Como coadyuvante de la hemostasia, cuando no es posible efectuar una ligadura o es poco práctico como en el sangrado en capa.

Uso externo: Pérdidas cutáneas, soluciones de continuidad (ulceras de tipo arterial venoso o linfático, úlceras de decúbito, quemaduras de segundo grado, áreas donadoras de injertos, heridas accidentales, raspones, debido a sus propiedades hemostáticas y cicatrizantes. Puede administrarse con antibióticos en caso de infección.

4.3 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.

Farmacocinética: La colágena administrada por vía cutánea, subcutánea o en sitios parenquimatosos se metaboliza de la misma manera que la colágena endógena, degradándose en el espacio extracelular principalmente por medio de las colágenas intersticiales y los péptidos de degradación generados son rápidamente metabolizados por las enzimas gelatinasas y posteriormente por otras enzimas inespecíficas, dando como subproductos oligopéptidos y aminoácidos libres. Dada la fuente de obtención de la colágena empleada en fibroquel esponja y su antigenicidad característicamente baja, se considera un material prácticamente inócua, excepto en pacientes que manifiestan hipersensibilidad a ella. Por su parte, la polivinilpirrolidona es un polímero inerte prácticamente no metabolizable que se excreta principalmente por vía urinaria (95%) en un periodo menor a 24 hrs.

Farmacodinamia: Los datos generados de los estudios in-vivo sugieren que fibroquel esponja actúa en el parenquima dañado o perdido, al generar una matriz temporal por la cual pueden migrar y depositarse diferentes componentes celulares del tejido de granulación para posteriormente ser reemplazado por una matriz propia, de tal forma que dicha regulación participa en los procesos reparativos con una mejor calidad y tiempo de respuesta en la cicatrización.

Al ponerse en contacto con los tejidos, fibroquel esponja crea una capa protectora sobre áreas cruentas, siendo hemostático e inductor de la cicatrización, favorece una rápida epitelización. Si se coloca intralesional en el sitio de la sutura, provoca hemostasia y una rápida epitelización. Puede aplicarse internamente en áreas de sangrado en capa donde efectúa una hemostasia adecuada.

4.4 CONTRAINDICACIONES.

Fibroquel está indicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la colágena o al producto.

4.5 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Uso Interno: Como hemostático cortar fibroquel esponja del tamaño deseado y colocarlo en el sitio sangrante, efectuar compresión sobre el mismo de 10 a 20 segundos. Fibroquel esponja no deberá, sino dejarse en el sitio hasta su absorción.

Uso Externo: Efectuar lavado adecuado del área, retirar tejido necrótico y material purulento. Cortar fibroquel esponja del tamaño de la superficie a cubrir. Debe colocarse seco y si se considera conveniente irrigar antibiótico. Cubrir con gasas secas y vendaje. Se recomienda colocar fibroquel esponja cada 2-5 días, y antes de una nueva aplicación efectuar lavado suave de la lesión. La frecuencia de las curaciones dependerá del aspecto del área tratada y la evolución propia de la lesión; no se debe movilizar fibroquel esponja del área tratada, sólo se lavará alrededor y se

colocará una nueva aplicación sobre la herida. En caso de infección se recomienda efectuar cultivo y antibiograma e iniciar la antibioticoterapia.

4.6 PRESENTACIÓN.

Fibroquel se presenta en dos formas farmacéuticas:

Fibroquel Esponja y Fibroquel Solución Inyectable.

Fibroquel esponja se presenta como un sobre con 1 esponja de 80 x 120 mm o bien sobre con 1 esponja de 30 x 60mm.

5. Caso Clínico.

Paciente femenino de 18 años de edad que se presenta a la clínica para la extracción quirúrgica de los terceros molares (18,28,38 y 48). Se presenta con estudios radiográficos y de laboratorio, siendo estos últimos normales, por lo que se procedió a la intervención quirúrgica bajo anestesia local. No se presentó ninguna complicación transoperatoria. Del lado inferior derecho se colocó el material fibroquel (colágena tipo I y polivinilpirrolidona) sin sutura como parte del protocolo que se realizará. Del lado inferior izquierdo se procedió a suturar con seda 000 sin la colocación del producto.

A los ocho días se procedió al retiro de suturas observando de éste lado un buen proceso de cicatrización sin ninguna complicación, a la palpación de la zona se describe el tejido con una consistencia blanda y con una clara apreciación del defecto causado por la extracción del órgano dentario.

Del lado donde se aplicó el producto (fibroquel) también se observó un buen proceso de cicatrización sin complicación, pero a la palpación se

percibía el tejido con una consistencia considerablemente mas firme que la del lado opuesto, pudiendo ser el resultado de una formación de tejido por inducción, dadas las condiciones terapéuticas del producto, no así del lado que no se aplicó, formándose un tejido de reparación con una formación relativamente mas lenta que del lado donde se aplicó fibroquel.

6. Conclusiones.

Dada la enorme importancia que tiene para el cirujano dentista, la hemorragia (accidente indeseable más común de cualquier procedimiento quirúrgico), se buscan día a día varias consideraciones que reduzcan o minimicen este gran problema.

Se debe hacer conciencia del gran riesgo que esto representa si no se conocen en gran medida los procedimientos y mecanismos hemostáticos.

Es por ello que en este trabajo se trató la eficacia de fibroquel esponja (colágena tipo I polimerizada al 1% y polivinilpirrolidona) como una opción mas de hemostasia que puede evitarnos el poner en riesgo la vida de nuestro paciente en el consultorio dental.

Se observó que una alternativa transoperatoria y postoperatoria en la cirugía bucal, particularmente en cirugía de terceros molares, es la aplicación del producto fibroquel, ya que es de mucha utilidad para el control de una hemorragia durante el procedimiento quirúrgico. Asimismo se observó, en los diferentes pacientes a quienes se les aplicó fibroquel, una cicatrización más rápida y eficiente debido a la matriz temporal que proporciona el producto para hacer llegar a ella elementos celulares que conformen posteriormente una matriz propia inducida por las condiciones terapéuticas del producto.

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**

7. Referencias Bibliográficas.

1. Guyton Arthur C .Tratado de Fisiología Médica. Editorial Interamericana Mc Graw- Hill. Novena Edición. 1996 pp. 505-516.
2. Roitt Ivan. Brostoff Jonathan, Male David. Inmunología 3ª edición Editorial Masson Salvat Medicina. Barcelona. 1993. pp. 13.1-13.8.
3. Shmidth. Fisiología Humana. Editorial Interamericana Mc Graw Hill 24ª edición. 1990 pp 450-459.
4. Ham Arthur. Tratado de Histología. Nueva Editorial Interamericana. 1994 pp 235-237,258-262.
5. Ganong William F .Manual de Fisiología Médica. El manual moderno S.A. 1996 . pp 429- 444.
6. Selkurt. Fisiología Médica. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. 1999 pp 218-226.
7. Tuttle y Sphottelus Byron A .Fisiología Médica. 16ª edición Editorial Interamericana. 1998. pp 212-214.
8. Ninomiya Jesus G. Fisiología Humana: Neurofisiología. Editorial el Manual Moderno última edición 1991. pp 409-415.
9. Keidel Wolf D. Fisiología Médica. Salvat Editores S.A. 1997 pp 34,147-149,229-328.
10. Wright. Fisiología Médica. 7ª Edición. Editorial Morín S.A. pp 72-84, 180, 203,655.
11. Harrison. Principios de Medicina Interna. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. 1999. pp 374-376, 2071-2088, 1660-1663.
12. Robbins. Patología Estructural y Funcional. 4ª edición. Editorial Interamericana Mc. Graw Hill . 1999. pp. 69-71, 392, 392-397.
13. Merk. El manual de Merk de diagnóstico y tratamiento. Editorial. Harcart. 1998. pp. 908-911.
14. Leeson Thomas S. Texto Atlas de Histología. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. 1997. pp 23,131-134.

16. Sabiston David C Principios de Cirugía. Editorial Interamericana Mc. Graw Hill. 1998. pp 79,83,85.
17. Wintrobe Maxwell. M. Hematología Clínica. 3ª. Edición. Editorial Interamericana 1989 pp, 236,246,254-263
18. Kruger Gustav. O. Tratado de Cirugía Bucal. Editorial Interamericana. 1994. pp, 3, 94, 95.
19. Dabout. E. Diccionario de Medicina. Edinal Impresora 1993 pp . 173,417.
20. info@fibroquel.com. <http://www.fibroquel.com>.
21. Davies P. Bailey P.J Goldenberg MM., Ford Hutchinson AW. Papel de los productos de la inflamación en el dolor y la inflamación Annu Rev Immunol 1984; 2: 235-258.
22. Berne. Fisiología Médica. Editorial Mosby-Year Book Europe Lid. 1995. pp 191-193.
23. Mc. Clintic. Fisiología del Cuerpo Humano. Noriega editores Limusa. 1997. pp. 350-361.
24. Cecil O. Tratado de Medicina Interna. 17ª Edición Editorial Interamericana 1998 pp. 1148, 1159-1163, 2619-2621.
25. Ruíz Arguëllez Guillermo. Fundamentos de Hematología. Editorial Panamericana. México 1998. pp. 264, 265, 274, 285, 286.