



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

---

---

**USO DE LA DESMOPRESINA PARA CONTROL DE  
HEMORRAGIAS EN CIRUGÍA ORAL**

**T E S I N A**

**Que para obtener el Título de:**

**CIRUJANO DENTISTA**

*Presenta:*

**SALVADOR VERA MACEDO**

**DIRECTOR: C.D. RAYMUNDO RAMÍREZ LUGO**

**MÉXICO, D.F.**

**2005**

m343468

A

MI PADRE

Por guiarme en el camino de la rectitud

MI MADRE

Por el apoyo y fe que en mí tuvo

MI HERMANO

Por ser mi mejor amigo, siempre conmigo

MI HERMANA

Por ser la alegría de la familia

---

MIS AMIGOS

Por los buenos y malos momentos

G Q R

Por su invaluable apoyo

---

MIS PROFESORES

Por entregarme el gusto por el conocimiento

AGRADEZCO ESPECIALMENTE A:

C. M. F. Raymundo Ramírez

C. D. Ramón Rodríguez

M. C. Felipe García

Quienes me apoyaron en este trabajo

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN SANGUÍNEA	3
1.1 Hemorragia	
1.2 Mecanismos para la hemostasia	3
1.2.1 Constricción vascular	4
1.2.2 Formación del tapón plaquetario (hemostasia primaria)	4
1.2.3 Coagulación de la sangre en el vaso roto (hemostasia secundaria)	6
1.2.4 Organización fibrosa o disolución del coágulo sanguíneo	6
1.3 Mecanismo de coagulación de la sangre	7
1.3.1 Conversión de la protrombina en trombina	11
1.3.2 Conversión del fibrinógeno en fibrina: formación del coágulo	12
1.4 Inicio de la coagulación	13
1.4.1 Vía extrínseca de la coagulación	14
1.4.2 Vía intrínseca de la coagulación	15
1.5 Prevención de la coagulación de la sangre en el sistema vascular normal: anticoagulantes intravasculares	17
1.5.1 Lisis de los coágulos sanguíneos: plasmina	18
2. DESMOPRESINA	20
2.1 Vasopresina	20
2.1.1 Estructura química	21
2.1.2 Receptores de vasopresina	22
2.1.3 Funciones fisiológicas de la vasopresina	22
2.1.4 Funciones no renales de la vasopresina	23
2.1.5 Regulación de la producción de vasopresina	25
2.2 Aplicaciones terapéuticas de la desmopresina	26
2.3 Toxicidad y contraindicaciones	28
2.4 Factor de von Willebrand y factor VIII	28
3. ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS EN LAS QUE SE USA LA DESMOPRESINA PARA SU TRATAMIENTO	31
3.1 Enfermedad de von Willebrand	31
3.2 Hemofilia A	33
3.3 Uremia	35
3.4 Insuficiencia renal crónica	36
3.5 Disminución del contenido intraplaquetario	37
3.5.1 Disminución del contenido de los gránulos densos	37
3.5.2 Síndrome de las plaquetas grises. Déficit aislado del contenido de los gránulos alfa	38
4. TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA BUCAL EN EL CONSULTORIO	

ODONTOLÓGICO	40
4.1 Etiología de las hemorragias bucales	40
4.1.1 Hemorragias de causas locales	40
4.1.2 Hemorragias de causas generales	41
4.2 Tratamiento	44
4.2.1 Tratamiento de la hemorragia establecida	47
4.2.2 Tratamiento de las hemorragias de origen local	48
4.2.3 Tratamiento de hemorragias de causa general	49
5. CONDUCTA ODONTOLÓGICA ANTE PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS	51
5.1 Manejo odontológico del paciente con problemas plaquetarios	53
5.2 Manejo odontológico del paciente con trastornos en los factores plasmáticos de la coagulación	54
5.3 Manejo odontológico del paciente con terapia anticoagulante	57
CONCLUSIONES	59
BIBLIOGRAFÍA	60

# INTRODUCCIÓN

La hemorragia oral es un aspecto muy importante que debe considerar el odontólogo en su práctica diaria, ya que es una de las emergencias que más frecuentemente se presentan en el consultorio odontológico y que pueden comprometer seriamente la salud del paciente.

La desmopresina es un antiurético sintético análogo a la vasopresina, a la cual se le han encontrado otros efectos diferentes a parte de este, uno de ellos, el que aquí nos interesa, es el de coadyuvante en el tratamiento de las hemorragias. Siendo su uso principal, el tratamiento profiláctico de las hemorragias en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo I, hemofilia A leve y moderada y otras enfermedades que afectan la adhesión plaquetaria.

En la cirugía de la boca es frecuente que nos encontremos con hemorragias trans y postquirúrgicas, principalmente en las extracciones dentales, para las cuales debemos estar preparados, tanto con el equipo como con el material adecuados. Uno de estos elementos que bien podría ayudarnos es el uso de la desmopresina en forma tópica directo en la zona hemorrágica, la cual pudiera ser una nueva alternativa efectiva y fácil de aplicar para estos casos.

Una ventaja de la desmopresina es que, al ser un péptido ya utilizado en medicina, está demostrado que posee efectos poco tóxicos, realmente irrelevantes, por lo que hay toda una serie de estudios que serían innecesarios<sup>(16)</sup>.

La administración de desmopresina ha demostrado conducir a una disminución o normalización del tiempo de sangrado en pacientes con tiempos de sangrado prolongados como en uremias, cirrosis hepática, disfunción trombocitaria congénita o inducida por un medicamento, o bien por razones etiológicas desconocidas.

Aunque en la literatura médica actualmente no se cuenta con información acerca de su uso directo en la hemorragia bucal, creo que es justificado el realizar un estudio que nos lleve a obtener resultados a cerca de su utilidad al aplicarla de esta manera.

Un ejemplo que debemos tomar en cuenta, para no cerrarnos a las posibilidades, es que actualmente, en la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ) de Argentina, está siendo estudiada una nueva propiedad que se le ha encontrado a este medicamento, su capacidad de disminuir la diseminación de los tumores malignos de mama <sup>(16)</sup>.

Por lo mencionado anteriormente pienso que con este estudio pudiera resultar un nuevo método para el control de las hemorragias en cirugía oral.

# HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN SANGUÍNEA

## Hemorragia

La hemorragia (del griego antiguo *haima* "sangre" y *regnýnar* "reventar")<sup>(7)</sup> es una extravasación de sangre por rotura de los vasos sanguíneos. Normalmente los vasos sanguíneos sufren múltiples brechas que son obstruidas por los tapones plaquetarios, una persona con pocas plaquetas (trombocitopenia) tiene, literalmente, miles de hemorragias pequeñas bajo la piel, membranas mucosas o superficies serosas llamadas púrpuras, que pueden ser petequias (del tamaño entre la punta y la cabeza de una alfiler) o hematomas de mayor tamaño llamados equimosis; algo que no ocurre en alguien sano. Los tejidos internos también se pueden ver afectados.

En estas hemorragias los eritrocitos son descompuestos y fagocitados por los macrófagos, a continuación, la hemoglobina (color rojo azulado) se convierte enzimáticamente en bilirrubina (color verde azulado) y por último en hemosiderina (dorado marrón), explicando los cambios de color de un hematoma.

Las grandes concentraciones hemorrágicas se denominan con el prefijo hemo- y el nombre de la zona anatómica: hemotórax, hemoperitoneo, hemartrosis. Los pacientes con este tipo de hemorragias pueden presentar ictericia debido a la liberación de bilirrubina.

## Mecanismos para la hemostasia

El término hemostasia significa la detención de la hemorragia. Cuando se lesiona un vaso sanguíneo, la hemostasia se logra con diversos mecanismos: 1) espasmo vascular, 2) formación de tapón con plaquetas, esta es la llamada **hemostasia primaria**, 3) formación de un coágulo por la coagulación de la

sangre, **hemostasia secundaria** y 4) proliferación final de tejido fibroso dentro del coágulo para cerrar la perforación del vaso.

La coagulación es la transformación de la sangre de una forma líquida a un semisólido. A los pocos segundos de haberse producido la lesión de la pared del vaso, se produce un cúmulo local de plaquetas y si existen cantidades normales de calcio, plaquetas y factores tisulares la protrombina se convierte en trombina, que a su vez cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina insoluble lo cual inmoviliza todos los demás elementos formes.

### **Constricción vascular**

Después de la lesión del vaso sanguíneo ocurre una constricción de este como resultado de reflejos neurógenos, de un espasmo miógeno local e incrementado por factores humorales como **endotelina** (vasoconstrictor. potente derivado del endotelio) y por la liberación de **tromboxano A<sub>2</sub>** (prostaglandina liberada por las plaquetas que activa la agregación plaquetaria y es un potente vasoconstrictor), este último tiene mayor efecto en los vasos de pequeño calibre. El espasmo vascular puede durar de algunos minutos o hasta horas; durante este proceso tienen lugar el taponamiento plaquetario y la coagulación sanguínea; que sin ellos la vasoconstricción no sería suficiente para detener la hemorragia.

### **Formación del tapón plaquetario (hemostasia primaria)**

Las plaquetas (trombocitos) poseen factores activos como: 1) moléculas de **actina** y de **miosina**, similar a los de las células musculares, así como una proteína contráctil, la **trombostenina**, que determina la contracción de las plaquetas; 2) restos de retículo endoplásmico y del aparato de Golgi que sintetizan diversas enzimas y almacenan grandes cantidades de **iones calcio**; 3) mitocondrias y sistemas enzimáticos capaces de formar **trifosfato de adenosina**

y **difosfato de adenosina**; 4) sistemas enzimáticos que sintetizan **prostaglandinas**, que son hormonas encargadas de producir muchas reacciones vasculares y tisulares locales; 5) una proteína importante, **factor estabilizador de la fibrina**, y 6) un **factor de crecimiento** que determina la multiplicación y crecimiento de las células endoteliales vasculares, las células musculares lisas y los fibroblastos; estas proliferaciones celulares ayudan a la reparación de la lesión vascular.

La membrana de la plaqueta tiene una cubierta de **glucoproteínas** que evita la adherencia al endotelio normal, pero no a las áreas lesionadas de la pared vascular o a cualquier exposición de colágeno (el más importante), proteoglicanos, fibronectina u otras glucoproteínas adhesivas. Además, esta membrana contiene grandes cantidades de **fosfolípidos** que activan diferentes fases en el proceso de la coagulación sanguínea.

### **Mecanismo del tapón plaquetario**

La reparación vascular se debe a varios procesos importantes de las plaquetas. Cuando las plaquetas entran en contacto con una superficie vascular dañada, como en la exposición de fibras de colágeno del endotelio, las plaquetas tienen modificaciones muy llamativas:

1. **Adhesión de plaquetas.** Se toman muy pegajosas y se adhieren al colágeno de los tejidos y a una proteína denominada **factor de von Willebrand** (vWF, producto endotelial que se encuentra en el plasma, ayuda a la adhesión de las plaquetas al colágeno).
2. **Cambio de forma.** Empiezan a hincharse; adoptan formas irregulares con numerosos pseudópodos radiantes que sobresalen de sus superficies. Sus proteínas contráctiles se contraen poderosamente.
3. **Liberación de gránulos.** Liberan gránulos con múltiples factores activos, secretan grandes cantidades de **ADP** y sus enzimas forman **tromboxano A<sub>2</sub>**.

4. **Reclutamiento.** Estas sustancias secretadas a su vez activan a las plaquetas cercanas para que se adhieran a las plaquetas activadas originalmente.
5. **Agregación.** El reclutamiento causa más agregación plaquetaria.

De esta manera se crea una activación continua de las plaquetas para formar el tapón plaquetario. Al principio se trata de un tapón "suelto" que ordinariamente bloquea la pérdida de sangre en brechas vasculares pequeñas, después, con la coagulación se forma un tapón firme debido a las **hebras de fibrina**.

### **Coagulación de la sangre en el vaso roto (hemostasia secundaria)**

El tercer mecanismo de hemostasia consiste en la formación del coágulo sanguíneo. El coágulo empieza a formarse en 15 a 20 segundos ante el traumatismo intenso de la pared vascular y en 1 a 2 minutos ante uno leve. Las células endoteliales al ser lesionadas y las plaquetas y proteínas adheridas a la lesión liberan sustancias activadoras que inician el proceso de coagulación.

Entre 3 y 6 minutos se obstruye la hemorragia por la formación del coágulo, esto ocurre en heridas no muy grandes. Después, de 20 a 60 minutos el coágulo se retrae por acción plaquetaria, con lo que se cierra más el vaso.

### **Organización fibrosa o disolución del coágulo sanguíneo**

Después de haberse formado el coágulo sanguíneo sigue uno de estos dos caminos: 1) es invadido por fibroblastos, que posteriormente sintetizan tejido conjuntivo, o 2) se disuelve.

El primer caso se produce en pequeñas perforaciones endoteliales, donde los fibroblastos empiezan a invadir el coágulo horas después de su formación,

esto es mediado, en parte, por el **factor de crecimiento** secretado por las plaquetas, y se continúa hasta la organización completa del coágulo en tejido fibroso en 1 a 2 semanas.

Cuando se filtra una cantidad excesiva de sangre se da el segundo caso y se forman los coágulos tisulares en zonas donde no resultan útiles, por lo tanto, se activan sustancias dentro del mismo coágulo para que lo disuelvan.

## Mecanismo de coagulación de la sangre

**Teoría básica.** En la sangre hay más de 50 sustancias que intervienen en la coagulación sanguínea, de las cuales algunas son **procoagulantes**, que favorecen el proceso, y los **anticoagulantes** que lo inhiben. En la sangre predominan los anticoagulantes para que la sangre no se coagule dentro del vaso sanguíneo, al menos de que ocurriese el trauma del vaso, lo cual liberaría los procoagulantes locales.

**Mecanismo general.** La coagulación tiene lugar en tres etapas: 1) tras la lesión en el vaso o una anomalía en la sangre, se desencadena una serie de reacciones químicas, la **cascada de la coagulación**, en esta intervienen más de una docena de **factores de la coagulación**. El resultado es la formación de una serie de sustancias que en conjunto se llaman **activador de la protrombina\***. 2) el activador de la protrombina cataliza la conversión de **protrombina** en **trombina**. 3) la trombina que actúa como enzima en la conversión de **fibrinógeno** (proteína plasmática soluble) en **fibras de fibrina** (proteína fibrosa insoluble), que atrapan plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo.

*\* El activador de la protrombina es un complejo de proteínas plasmáticas encontradas dentro de los factores de la coagulación (estas son el factor Xa, los fosfolípidos tisulares del factor III o los fosfolípidos plaquetarios y el factor V) en su conjunto, mediante una serie de reacciones inician la escisión de la protrombina para formar trombina.*

Factores de la coagulación sanguínea, sinónimos y función:

Factor	Nombre	Descripción
I	Fibrinógeno	<p>Proteína plasmática de peso molecular elevado (PM 340 000) que se encuentra de 100 a 700 mg/dL en plasma. Se sintetiza en el hígado. Es convertida en monómero de fibrina por la trombina (ya que hace que el fibrinógeno pierda 4 péptidos de bajo peso molecular) en presencia de iones calcio. Pronto estos monómeros polimerizarán para formar fibras largas de fibrina lo que forma el retículo del coágulo. Aumenta su concentración en los casos de enfermedades inflamatorias<sup>(3)</sup>. Disminuye en afecciones hepáticas, en el cáncer, en ciertas complicaciones del embarazo, y como una rara deficiencia de origen congénito<sup>(3)</sup>.</p>
II	Protrombina	<p>Proteína plasmática, es una alfa<sub>2</sub>-globulina, con un peso molecular de 68 700, con una concentración de 15 mg/dL. Se utiliza constantemente en todo el cuerpo para la coagulación. Su fragmentación produce la trombina (33 700 PM), que es el primer paso de la coagulación y se hace en presencia de calcio y tromboplastina. Es sintetizada en el hígado cuando hay cantidades</p>

		suficientes de vitamina K. Los niveles de protrombina se hallan anormales en las afecciones hepáticas o por la acción de anticoagulantes orales <sup>(3)</sup> .
III	Tromboplastina (factor tisular)	Serie de factores compuestos de fosfolípidos de las membranas tisulares y un complejo lipoprotéico que actúa como enzima proteolítica compleja, por lo tanto deriva de los tejidos lesionados. Inicia el proceso de coagulación transformando la protrombina en trombina en presencia de iones calcio. Se encuentra en la mayoría de los tejidos y con algunas variedades en eritrocitos y leucocitos.
IV	Calcio	Los iones calcio ( $Ca^{++}$ ) aceleran todas las reacciones de coagulación excepto los dos primeros de la vía intrínseca. El grado de hipocalcemia que prolongaría la coagulación de la sangre, menos de 2.5 mg/dL, no es compatible con la vida, por lo tanto, la falta de calcio no es causa de un tiempo de coagulación aberrante <sup>7</sup> . Con iones citrato u oxalato disminuye su umbral coagulante. El calcio puede ligarse químicamente a los anticoagulantes tales como oxalato y citrato, impidiendo la coagulación <sup>(3)</sup> .
V	Proacelerina (factor lábil, acelerador de globulina (Ac-G))	Procoagulante inestable que existe en el plasma normal pero no alcanza los niveles mínimos en la sangre de los parahemofílicos. Convierte rápidamente

		la protrombina (acelerador de la protrombina) en trombina.
VI	Lo mismo que V (no usado)	Agente químico hipotético que, según algunos autores, se deriva de la proacelerina cuando se activa en el proceso de la coagulación sanguínea.
VII	Proconvertina (autoprotrombina I, factor estable acelerador de la conversión de la protrombina sérica (SPCA))	Procoagulante presente en el plasma y sintetizado en el hígado por acción de la vitamina K. Es activa solamente en presencia de tromboplastina. Las deficiencias pueden estar causadas por factores congénitos por hepatopatías, por deficiencias de vitamina K y por tratamientos por antibióticos de amplio espectro. Entra en depleción cuando se usan drogas cumarínicas <sup>(3)</sup> .
VIII	Globulina antihemofílica (AHC) (factor antihemofílico A)	Presente en el plasma normal participa en la activación del factor X. Es deficiente en la sangre de pacientes con hemofilia A por lo que la activación del factor X es deficiente.
IX	Componente tromboplástico del plasma (PTC) (factor de Christmas, factor antihemofílico B)	Presente en el plasma sano, pero deficiente en personas con hemofilia B (o enfermedad de Christmas). Este defecto puede encontrarse en las complicaciones hemorrágicas que se presentan en pacientes con tratamiento anticoagulante <sup>(3)</sup> .
X	Factor Stuart-Prower (trombocinasa, autoprotrombina C)	Presente en el plasma normal pero deficiente en algunos trastornos hereditarios de la coagulación. Es

		sintetizado en el hígado por acción de la vitamina K. Se afecta por la acción de los anticoagulantes orales.
XI	Antecedente tromboplástico del plasma (PTA) (factor de Rosenthal, antihemofílico C)	Factor de la coagulación, su deficiencia provoca la prolongación del tiempo de coagulación. Es activado por el factor XII.
XII	Factor de Hageman (factor de contacto, factor de vidrio)	Desencadena la formación de bradicinina y las reacciones enzimáticas asociadas. Se activa por contacto con superficies cargadas negativamente. Una deficiencia de este factor habitualmente no produce síntomas <sup>(3)</sup> .
XIII	Factor estabilizante de la fibrina (factor Laki-Lorand, fibrinasa)	Actúa con el calcio para producir un coágulo de fibrina insoluble.
	Von Willebrand	
	Precalicroína (Factor de Fletcher)	Acelera la activación del factor antihemofílico C.
	Cinínogeno de elevado peso molecular (Factor de Fitzgerald; HMW [high-molecular weight])	Junto con el factor XIIa activa al factor XI.

### Conversión de la protrombina en trombina

Después de la formación del activador de la protrombina, este provoca la conversión de protrombina en trombina, esto, en presencia de  $\text{Ca}^{++}$  iónico. El factor limitador de la coagulación sanguínea reside en la formación del activador de protrombina y no en las reacciones subsecuentes.

El papel de las plaquetas en esta etapa es importante, porque gran parte de la protrombina se une a los receptores de la protrombina de las plaquetas que están adheridas al tejido dañado. Esta unión acelera la formación de más trombina, esta vez en el tejido específico donde se necesita el coágulo.

### **Conversión del fibrinógeno en fibrina: formación del coágulo**

**Acción de la trombina sobre el fibrinógeno.** La trombina es una enzima proteica con ligera acción proteolítica. Al eliminar 4 péptidos de cada molécula de fibrinógeno crea moléculas de **monómero de fibrina**, las cuales polimerizan automáticamente para formar **fibras largas de fibrina** para componer el **retículo** del coágulo. Este paso de la coagulación ocurre de 10 a 15 segundos.

En un principio los monómeros de fibrina tienen enlaces de hidrógeno no covalentes que son débiles, y las múltiples fibras de fibrina no se entrecruzan, por lo que el coágulo es débil. Pero en los minutos siguientes interviene, en el retículo de fibrina, el **factor estabilizador de la fibrina**, presente en las plaquetas del coágulo y en las globulinas plasmáticas. Este último factor, que es activado por la misma trombina, actúa como una enzima para la formación de enlaces covalentes entre los monómeros de fibrina y para el entrecruzamiento de las fibras, lo que confiere resistencia al coágulo.

El coágulo se compone de una red de fibras que discurren en todas direcciones, estas fibras están adheridas a las superficies dañadas de los vasos, con lo cual evita la pérdida de más sangre.

**Retracción del coágulo: suero.** Pocos minutos después de formarse el coágulo, empieza a contraerse exprimiendo el **suero** de su interior de 20 a 60 minutos. El suero no tiene fibrinógeno ni tampoco los otros factores de la coagulación, por lo que no puede coagularse.

La retracción del coágulo sirve para acercar los bordes de la lesión del vaso, lo que contribuye a la hemostasia. A la falta de una buena cantidad de

plaquetas no ocurre una buena contracción. Los factores contribuyentes de este estadio son:

1. El reforzamiento de las uniones entre los monómeros de fibrina y entrecruzamiento de las fibras por el factor estabilizador de la fibrina.
2. La unión cada vez más estrecha de las fibras de fibrina por que están adheridas a las plaquetas.
3. La activación de las moléculas plaquetarias: trombostenina, actina y miocina.

La trombina y los iones de calcio liberados por los depósitos de calcio de las mitocondrias, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de las plaquetas, activan y aceleran el proceso.

### Inicio de la coagulación

Los mecanismos que inician la coagulación son: 1) el traumatismo de la pared celular y de los tejidos adyacentes; 2) el traumatismo de la sangre, o 3) el contacto de la sangre con las células endoteliales dañadas o con colágeno y otros elementos tisulares en el exterior del vaso. En cualquiera de estos casos se forma el activador de la protrombina.

Se considera que el activador de la protrombina se forma por dos vías que interactúan entre sí: 1) la **vía extrínseca**, y 2) la **vía intrínseca** que se inicia en la propia sangre.

Cada reacción de estas vías da como resultado el ensamblado de un complejo compuesto por una enzima (factor de coagulación activado), un sustrato (proenzima de un factor de coagulación), y un cofactor (acelerador de la reacción). Estos componentes se ensamblan sobre un complejo de fosfolípidos, como en la superficie de las plaquetas, y se mantienen unidos por iones calcio.

En estas vías intervienen los **factores de la coagulación**, que son, en su mayoría, enzimas proteolíticas inactivas. Están designadas con números romanos,

y cuando se activan el número romano precede a la letra "a" (activo), para señalar su estado activo.

### **Vía extrínseca de la coagulación**

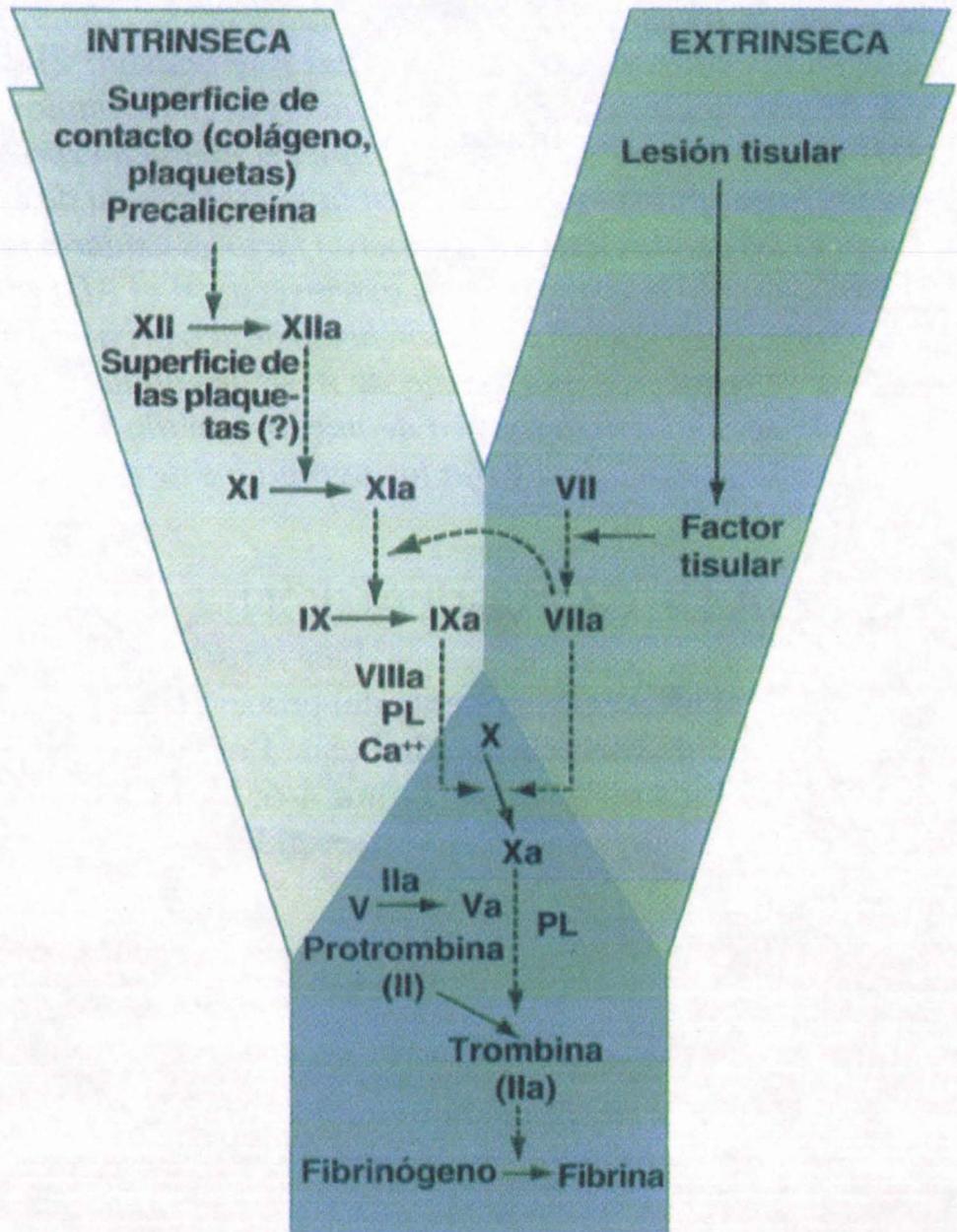
Esta comienza cuando una pared vascular o un tejido extravascular sufre un traumatismo y entra en contacto con la sangre o por la presencia de citocinas (factor de necrosis tumoral TNF, interleucina 1 IL-1) o endotoxinas bacterianas en las células endoteliales. Entonces se establecen los siguientes pasos:

1. **Liberación del factor tisular o tromboplastina.** Fundamentalmente todos los tejidos contienen un complejo de sustancias conocidas como tromboplastina, que es activada por la reacción enzimática de la B-globulina, proconvertina (FVII), y el calcio libre (FIV)<sup>(7)</sup>. El tejido lesionado o inducido por citocinas o endotoxinas bacterianas libera este complejo.
2. **Activación del factor X: importancia del factor VII y del factor tisular.** El complejo lipoprotéico de la tromboplastina se une en un complejo al factor VII, que en presencia de iones calcio activa al factor X (Xa).
3. **Efecto del factor Xa para formar el activador de protrombina: papel del factor V.** El factor Xa se combina con los fosfolípidos tisulares del factor III, o con los fosfolípidos adicionales liberados de las plaquetas, así como con el factor V, lo que forma al complejo activador de la protrombina. A los pocos segundos y en presencia de calcio éste escinde la protrombina para formar trombina para que el proceso de coagulación prosiga. Al principio el factor V del complejo activador de la protrombina está inactivo, pero cuando empieza a producirse la trombina, esta activa al factor V (Va) y, este a su vez acelera la activación de la protrombina. Dentro del complejo final resultante, el factor Xa es la proteasa que escinde a la protrombina, mientras el Va es el acelerador de la proteasa, y los fosfolípidos plaquetarios actúan como un vehículo que acelera más el proceso.

## Vía intrínseca de la coagulación

Esta comienza cuando el factor XII se activa al entrar en contacto con la íntima irregular o superficies extrañas a la pared vascular como el colágeno. El proceso sigue con una serie de reacciones en cascada:

1. **La exposición a superficies extrañas produce: 1) la activación del factor XII, y 2) la liberación de fosfolípidos plaquetarios.** El contacto de la sangre con superficies extrañas altera dos factores: 1) el XII, al entrar en contacto con el colágeno (o con el vidrio) convirtiéndose en XIIa, y 2) las plaquetas, al adherirse al colágeno o a una superficie humectable (como el vidrio) o por otro mecanismo, liberando de esta forma fosfolípidos plaquetarios que contienen la lipoproteína llamada **factor plaquetario 3**, que interviene en las posteriores reacciones.
2. **Activación del factor XI.** El factor XIIa actúa sobre el XI para activarlo. Para ello se necesita **cininógeno** de alto peso molecular y la reacción se acelera con **precalicreína**.
3. **Activación del factor IX por el factor XIa.**
4. **Activación del factor X: papel del factor VIII.** El factor IXa, junto con el factor VIIIa (activado por la trombina) y con los fosfolípidos plaquetarios y el factor 3 plaquetario activa al factor X.
5. **Acción del factor Xa para formar el activador de protrombina: papel del factor V.** Este paso coincide con el último de la vía extrínseca, o sea, el factor Xa se combina con el factor V y los fosfolípidos plaquetarios o tisulares para formar el **complejo activador de la protrombina** con sus subsecuentes reacciones de la coagulación sanguínea.



Esquema de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación con su vía común  
(2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las dos vías discurren de manera simultánea, una diferencia muy importante es que la vía extrínseca puede ser muy rápida (en un trauma intenso la coagulación ocurre en 15 segundos), su velocidad queda limitada por la cantidad de factor tisular liberado y por la concentración de los factores X, VII y V. La vía intrínseca es más lenta, de 1 a 6 minutos.

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

Sin los medios anticoagulantes la coagulación sanguínea se llevaría a cabo indefinidamente, ya que el propio coágulo inicia un círculo vicioso que promueve más coagulación. Una de las causas es que la trombina actúa sobre la protrombina para la formación de más trombina, también actúa con otros factores responsables de la formación de activador de la protrombina. Por esto es que es necesario que algo detenga el crecimiento del coágulo.

**Factores de la superficie endotelial.** Los más importantes son: 1) la tersura de la superficie endotelial, que evita la activación de la vía intrínseca; 2) una capa de glucocáliz (mucopolisacárido en la superficie endotelial) que repele los factores de la coagulación y las plaquetas; 3) una proteína unida a la membrana endotelial, la **trombomodulina**, que se une a la trombina, esto retarda la coagulación y activa a la **proteína C**, que actúa como anticoagulante al inactivar a los factores Va y VIII, pero requiere como cofactor la **proteína S**, sintetizada por el endotelio y 4) presencia de **prostaciclina** y **óxido nítrico** que evita que las plaquetas activadas se adhieran al endotelio sano próximo a la lesión. La prostaciclina y el óxido nítrico son vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria; la trombina estimula su síntesis.

**Acción antitrombínica de la fibrina y de la antitrombina III.** Los más importantes anticoagulantes que eliminan la trombina son: 1) las **fibras de fibrina** y 2) una  $\alpha$ -globulina llamada **antitrombina III** o **cofactor antitrombina-heparina**.

En la formación del coágulo, entre el 85 y 90% de la trombina es adsorbida por las fibras de fibrina, así evita la propagación de la coagulación en la sangre. Y la demás trombina es inhibida por la antitrombina III, para que no pueda hacer efecto sobre el fibrinógeno e inactiva después la trombina durante los siguientes 12 a 20 minutos.

**Heparina.** Es un anticoagulante eficaz, pero en la sangre está en bajas concentraciones como para ejercer efectos significantes, en medicina se utiliza para evitar la coagulación intravascular. Su molécula es un polisacárido conjugado con carga negativa. Por si mismo carece de efectos anticoagulantes, pero conjunto con antitrombina III, esta elimina trombina con una eficacia entre cien y mil veces mayor.

El complejo heparina-antitrombina III elimina los factores activados por la trombina, estos son el XII, XI, IX, y X.

La heparina la producen diferentes células del cuerpo, sobre todo los **mastocitos** basófilos del tejido conectivo pericapilar de todo el organismo; estos son abundantes en el tejido pericapilar pulmonar y hepáticos. Estas células continuamente están secretando heparina que se difunde en la circulación sanguínea. También los **basófilos** de la sangre producen este anticoagulante.

### **Lisis de los coágulos sanguíneos: plasmina**

Las proteínas plasmáticas tienen una euglobulina, el **plasminógeno (o profibrinolisisina)** que cuando se activa se convierte en **plasmina (o fibrinolisisina)**. Es una enzima proteolítica similar a la tripsina pancreática. La plasmina digiere las fibras de fibrina y a los factores fibrinógeno, V, VIII, la protrombina y el factor XII.

Cuando se forma el coágulo, se quedan atrapados gran cantidad de plasminógeno, el cual es activado a plasmina por el **activador del plasminógeno**

**tisular (t-PA)**, que es liberado lentamente por las proteínas plasmáticas encontradas en el coágulo. Así es como se lisan los coágulos, después de detener el sangrado, para evitar el taponamiento de los vasos.

# DESMOPRESINA

El acetato de desmopresina (DDAVP, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina) es un análogo sintético de acción prolongada de la vasopresina <sup>(14)</sup>. Fue sintetizada en laboratorio en 1956 por Vincent du Vigneaud y sus colaboradores <sup>(8)</sup>.

## Vasopresina

La vasopresina, también denominada hormona antidiurética o ADH, es la principal hormona que regula la osmolalidad de los líquidos corporales. Además la vasopresina es un potente vasopresor (efecto por el que recibió su nombre). En el SNC funciona como neurotransmisor manifestándose en la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y en la regulación del sistema cardiovascular, de la temperatura y de otras funciones viscerales. La vasopresina también favorece la liberación de factores de coagulación por el endotelio vascular e incrementa la agregabilidad plaquetaria; por ende, puede participar en la hemostasis.

Las diversas funciones de la vasopresina son debidas a la larga historia evolutiva que ha tenido. La vasopresina ha sido aislada en neuronas de organismos que pertenecen al primer *phylum* de animales con un sistema nervioso (p. ej. *Hidra attenuata*) y se han aislado péptidos parecidos a la vasopresina a partir de vertebrados tanto de mamíferos como de no mamíferos, así como de invertebrados. Los genes que codifican los péptidos parecidos a la vasopresina quizás evolucionaron hace más de 700 millones de años <sup>(6)</sup>.

Cuando la vida evolucionó para invadir las zonas terrestres dejando el agua, la vasopresina se convirtió en un mediador importante para la conservación del agua en el cuerpo. En anfibios los órgano blanco para la vasopresina son la piel y vejiga urinaria, en tanto que otros vertebrados, incluso los seres humanos, el sitio de acción son los conductos colectores renales <sup>(6)</sup>.

En el humano la neurohipófisis o glándula pituitaria posterior se compone de células denominadas *pituicitos*. Estas células son estructuras de apoyo para un gran número de fibras nerviosas terminales y de terminaciones nerviosas de las vías que se originan en los núcleos supraópticos y paraventricular cerebrales. Estas vías llegan a la hipófisis por el tallo hipofisiario. Las terminaciones nerviosas tienen numerosos gránulos secretores, y se encuentran en la superficie de capilares en los cuales vierten dos hormonas: la vasopresina y la oxitocina.

Las hormonas se sintetizan en los cuerpos celulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del cerebro y después se transportan en combinación con proteínas transportadoras, las neurofisinas, a las terminaciones nerviosas de la neurohipófisis, donde tardan varios días en llegar.

La ADH se forma principalmente en el núcleo supraóptico y la oxitocina en el paraventricular.

Cuando un impulso nervioso estimula los núcleos supraóptica o paraventricular la hormona se libera de los gránulos secretorios de las terminaciones nerviosas mediante exocitosis y es absorbida por los capilares correspondientes.

### **Estructura química**

La ADH es un polipéptido con nueve aminoácidos, su secuencia es:

Cis-Tir-Fen-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-GliNH<sub>2</sub>

La diferencia que tiene la vasopresina con respecto a la oxitocina es que la primera contiene fenilalanina y arginina y la segunda isoleucina y leucina, su demás estructura es la misma.

## **Receptores de vasopresina**

Los efectos celulares están determinados por dos tipos de receptores de la vasopresina, el  $V_1$  y  $V_2$ . Los receptores  $V_1$  se han subclasificado más como de  $V_{1a}$  y  $V_{1b}$ . El  $V_{1a}$  es el tipo más difundido de receptor de vasopresina; se encuentra en el músculo liso vascular, miometrio, vejiga urinaria, adipositos, hepatocitos, células intersticiales de la médula renal, vasos rectos en la microcirculación renal, células epiteliales en los conductos colectores de la corteza renal, bazo, testículos y muchas estructuras del sistema nervioso central. Sólo se sabe que la adenohipófisis contiene receptores  $V_{1b}$ , en tanto que los  $V_2$  se localizan de modo predominante en las células principales del sistema de conductos colectores renales.

## **Funciones fisiológicas de la vasopresina**

La vasopresina es una hormona antidiurética. Su función es incrementar la permeabilidad al agua de la membrana celular de los túbulos y conductos colectores, actúa en la nefrona y en tejidos extrarrenales. En ausencia de vasopresina el sistema de reabsorción renal es prácticamente impermeable al agua, lo que induciría a una pérdida extrema de agua en la orina así como una extrema dilución<sup>(1)</sup>. Por el contrario, con la ADH se reabsorbe casi toda el agua, con lo que el cuerpo no pierde agua en exceso y la orina queda muy concentrada.

En el interior de las membranas lumbales de las células epiteliales de los túbulos existe un gran número de vesículas especiales que contienen poros muy hidropereables denominados acuaporinas<sup>(1)</sup>. Cuando la ADH actúa en la célula, se combina primero con los receptores de membrana que inducen la formación de AMPc en el citoplasma. Esto a su vez provoca la fosforilación de los elementos contenidos en dichas vesículas especiales, lo que determina la inserción de estas en las membranas celulares apicales proporcionando así numerosas zonas en las

que la permeabilidad al agua es muy elevada. Todo este proceso dura entre 5 y 10 minutos. Después, en ausencia de ADH todo el proceso se revierte en otros 5 o 10 minutos. De esta forma se consiguen nuevos poros para aumentar la reabsorción. El agua es absorbida por ósmosis.

### **Funciones no renales de la vasopresina**

La vasopresina es una hormona antigua en cuanto a evolución y se encuentra en especies que no concentran orina. De este modo, no sorprende que la vasopresina muestre efectos no renales en mamíferos.

### **Coagulación de la sangre**

La vasopresina funciona como coadyuvante en la hemostasis al estimular la liberación de factores de la coagulación por el endotelio vascular. La activación de receptores  $V_2$  por la vasopresina incrementa las concentraciones circulantes de factor procoagulante VIII y factor de von Willebrand. Quizá la desmopresina estimula la secreción de dichos factores a partir de sitios de almacenamiento en el endotelio vascular. Con todo, puesto que no se libera factor de von Willebrand cuando se aplica desmopresina directamente a células endoteliales en cultivo o vasos sanguíneos aislados, es probable que participen factores intermedios. A este respecto se ha emitido la hipótesis de que la desmopresina libera interleucina 1 (IL-1) a partir de monocitos, y la IL-1 puede liberar entonces factor de von Willebrand al estimular las células endoteliales<sup>(6)</sup>.

### **Sistema cardiovascular**

La vasopresina es un vasoconstrictor potente (mediado por el receptor  $V_1$ ) y puede afectar los vasos de resistencia en toda la circulación. El músculo liso vascular en piel, músculo estriado, grasa, páncreas y tiroides parecen ser más sensibles; también ocurre vasoconstricción importante en tubo digestivo, coronarias y cerebro. Además en algunos vasos sanguíneos, los receptores  $V_2$

causan vasodilatación, tal vez por la liberación de óxido nítrico del endotelio vascular.

En algunos experimentos se concluye que la vasopresina ayuda a conservar la presión arterial durante episodios de hipovolemia/hipotensión graves. La vasopresina también aumenta la resistencia periférica total en insuficiencia cardíaca y la administración de un antagonista peptídico de receptores  $V_1$  mejora la función hemodinámica de esos pacientes. En la actualidad no hay pruebas convincentes de que tenga una participación en la hipertensión esencial en seres humanos.

Los efectos de la vasopresina sobre el corazón (reducción del gasto y de la frecuencia cardíaca) son de forma indirectos y dependen de vasoconstricción coronaria, decremento del flujo sanguíneo coronario, y alteraciones del tono vagal y simpático. El uso de la vasopresina en pacientes con diabetes insípida, a pesar de las mínimas dosis, suele causar dolor anginoso, ya que puede causar isquemia miocárdica<sup>(6)</sup>.

La disminución del volumen sanguíneo sirve de estímulo para la secreción de la vasopresina, cuando el volumen decrece hasta a un 15-25%, la secreción puede aumentar 50 veces lo normal. Este proceso es regulado por receptores de presión encontrados en las aurículas, en especial la derecha, y los barorreceptores de las regiones carótideas, aortica y pulmonar. El aumento de la presión elonga estos receptores con lo cual envían señales al encéfalo para inhibir la secreción de vasopresina. Por el contrario, la disminución de la presión deja de excitar estos receptores, con lo se incrementa la secreción de vasopresina.

### **Sistema nervioso central**

Es probable que la vasopresina participe como neurotransmisor, o neuroregulador, o ambos. La vasopresina puede participar en la adquisición de algunas conductas aprendidas, en la aparición de algunos procesos sociales complejos. Sin embargo, hay controversias con respecto a la pertinencia fisiológica-fisiopatológica de estos datos y algunos de los efectos de la

vasopresina sobre la memoria y la conducta aprendida tal vez se originen de efectos viscerales en el sistema nervioso autónomo.

En 1931 un estudio informó acerca de los efectos antipiréticos de la vasopresina. Si bien puede regular los sistemas autónomos del sistema nervioso central que controlan la frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y los patrones del sueño, no está clara la importancia fisiológica de tales efectos. La vasopresina que se libera hacia la parte anterior de la hipófisis aumenta la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Los efectos de la vasopresina en el SNC parecen estar mediados principalmente por  $V_1$ .

### **Otros efectos no renales de la vasopresina**

A altas concentraciones, la vasopresina estimula el músculo liso uterino (por medio de receptores de oxitocina) y gastrointestinal (mediante receptores  $V_1$ ). La vasopresina se almacena en plaquetas y los receptores  $V_1$  median la agregación de las mismas. Asimismo, los receptores  $V_1$  localizados en hepatocitos estimulan la glucogenólisis.

### **Regulación de la producción de vasopresina**

**Regulación osmótica:** aún no se sabe con exactitud de que forma influye la concentración osmótica de los líquidos extracelulares en la secreción de ADH. No obstante, en el hipotálamo o en sus proximidades existen receptores neuronales modificados llamados osmorreceptores. Cuando el líquido extracelular se concentra en demasía, sale de la célula osmorreceptora mediante ósmosis, con lo que disminuye su tamaño desencadenando las señales necesarias para la secreción de ADH. Por el contrario, cuando el líquido extracelular se diluye demasiado, el agua entra por ósmosis a la célula, lo que reduce la señal para la secreción de ADH. Aunque algunos investigadores opinan que estos osmorreceptores se encuentran en el hipotálamo (en el núcleo supraóptico), otros

creen que se encuentran en el órgano vasculoso, una estructura encontrada en el tercer ventrículo.

**Regulación barométrica:** como ya se mencionó está mediada por los barorreceptores de las regiones carotídeas, aortica y pulmonar y por receptores de elongación encontrados en las aurículas, en especial la derecha. Estos receptores envían señales al encéfalo para disminuir o aumentar la secreción de vasopresina según el volumen sanguíneo, ya, que por su efecto vasoconstrictor también interviene en el control de la presión arterial.

### Aplicaciones terapéuticas de la desmopresina

Como ya se mencionó, la desmopresina es el análogo sintético de la vasopresina, tiene actividad  $V_1$  mínima y una proporción antidiurética-presora 4000 veces mayor que la de la vasopresina<sup>(14)</sup>.

Las aplicaciones terapéuticas mediadas por el receptor  $V_1$  causan contracción del músculo liso gastrointestinal y vascular. La contracción del músculo liso gastrointestinal es útil para tratar el íleo posoperatorio y distensión abdominal, y para dispersar gas intestinal. La vasoconstricción reduce el flujo sanguíneo hacia el sistema porta y, así, atenúa la presión y hemorragia en várices esofágicas.

Las aplicaciones terapéuticas mediadas por receptores  $V_2$  se basan en que este conserva el agua y libera factores de la coagulación. La diabetes insípida central, pero no la nefrógena, se trata con agonistas de los receptores  $V_2$  y casi siempre la poliuria y la polidipsia se controlan bien. La desmopresina intranasal es adecuada y ha demostrado eficacia tanto en niños como en adultos, la duración del efecto de una dosis inicial es de 6 a 20 horas.



Presentación en aerosol de aplicación intranasal de desmopresina.

Otra aplicación terapéutica mediada por receptores  $V_2$  es la prescripción de desmopresina en trastornos hemorrágicos. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de von Willebrand este medicamento aumentará el factor de von Willebrand y acortará el tiempo de sangrado. El fármaco es ineficaz en algunos subtipos de enfermedad de von Willebrand tipo I, y en personas con los tipos IIA, IIB y III. En el tipo IIB, la desmopresina causa trombocitopenia intensa transitoria. También incrementa la concentración de factor VIII en pacientes con hemofilia A moderadamente grave. La desmopresina no está indicada contra hemofilia A grave, en casos de hemofilia B o en sujetos con anticuerpos contra factor VIII. Este medicamento se usa ampliamente en la terapéutica de anomalías hemostáticas inducidas por uremia.

La administración de desmopresina ha demostrado conducir a una disminución o normalización del tiempo de sangrado en pacientes con tiempos de sangrado prolongados como en cirrosis hepática, disfunción trombocitaria congénita o inducida por un medicamento, o bien por razones etiológicas desconocidas <sup>(13, 16)</sup>.

Otra aplicación mediada por receptores  $V_2$  es el uso de la desmopresina en la enuresis nocturna primaria. Por último, se ha observado que alivia la cefalalgia

después de una punción lumbar, tal vez al generar retención de agua y, así, se facilita el equilibrio rápido de líquido en el sistema nervioso central.

### Toxicidad y contraindicaciones

Se han informado cefalea, náusea, cólicos abdominales y reacciones alérgicas. La sobredosis puede originar hiponatremia.

La vasopresina debe usarse con cuidado en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Los fármacos que se sabe potencian los efectos de la desmopresina incluyen clorpromacina, clofibrato y carbamacepina. La inhalación de la desmopresina puede ser ineficaz cuando existe congestión nasal<sup>(14)</sup>.

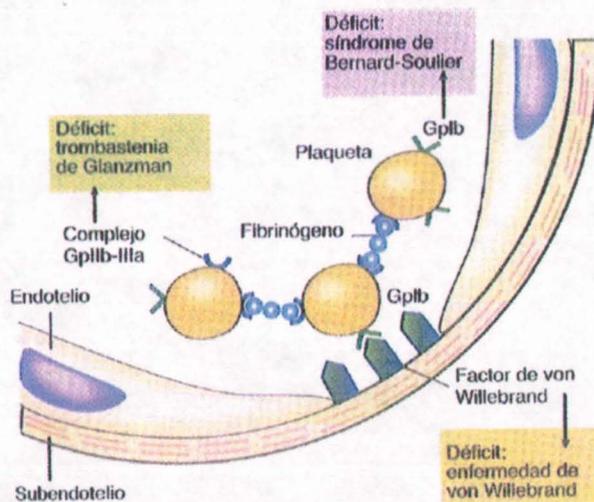
### Factor de von Willebrand y factor VIII

Al actuar la desmopresina liberando los factores de von Willebrand y VIII se hace necesaria la comprensión del papel que tienen en la hemostasia, sus características principales, así como su modo de acción.

El FvW es una glucoproteína, que circula en el plasma, necesaria para que las plaquetas se puedan adherir al colágeno y a otras superficies<sup>(12)</sup>. Se sintetiza en las células endoteliales (principalmente) y en los gránulos alfa de las plaquetas como una gran subunidad del precursor del FvW, seguidamente, se fragmenta y se ensambla para formar multímeros de hasta 20 millones de Daltons, que es la forma en que se encuentra circulando en el plasma. La concentración normal del FvW en el plasma es de 10 mg/L.

Actúa como puente entre el colágeno subendotelial expuesto y los receptores de la superficie plaquetaria (glucoproteína Ib [Gplb]). Aunque la adhesión a la matriz extracelular se produce también directamente, a través de los receptores de colágeno que contiene las plaquetas y de interacciones con la fibronectina, la interacción FvW-Gplb es muy importante por que es la única vía conocida capaz de resistir la fuerza de cizalla ejercida por la circulación de la sangre. Por lo tanto, un déficit del FvW (enfermedad de von Willebrand) o de su receptor Gplb (síndrome de Bernard-Soulier) producen una adhesión defectuosa y por ende un trastorno hemorrágico.

Otra función es formar complejos con el factor VIII para mantenerlo en niveles normales en plasma y evitar su activación y degradación prematuras.



Esquema de la adhesión y agregación plaquetaria. Se puede observar el factor de von Willebrand como puente entre el colágeno subendotelial y las plaquetas<sup>(12)</sup>.

El factor VIII o factor antihemofílico A, es una gran proteína de 265 kDa de cadena única que regula la activación del factor X por las proteasas generadas en

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

la vía intrínseca de la coagulación. Se sintetiza en el hígado y circula formando un complejo con el factor de von Willebrand <sup>(4)</sup>. La hemivida del factor VIII en la circulación es de 12 horas si los niveles de FvW son normales, pero sólo dura 2.4 horas si el FvW es deficiente o anormal <sup>(12)</sup>. Está presente en concentraciones bajas (10 µg/L) y es susceptible a la proteólisis. El gen que codifica este factor está en el cromosoma X <sup>(4)</sup>. El déficit o la disminución en su producción (hemofilia A) altera la coagulación sanguínea por la falta de activación del factor X a través de la vía intrínseca.

# ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS EN LAS QUE SE USA LA DESMOPRESINA PARA SU TRATAMIENTO

## Enfermedad de von Willebrand

Es el proceso hemorrágico más frecuente ya que aparece en 1 de cada 800 a 1000 personas. A excepción del tipo III de la enfermedad, todas las demás se heredan con carácter autosómico dominante y los pacientes afectados son heterocigóticos y tienen un alelo del FvW normal y otro anormal. En los casos leves tienen hemorragias tras un tratamiento quirúrgico o un traumatismo. En casos más graves tienen epistaxis espontáneas o sangran por la mucosa bucal, digestiva o genitourinario. Los datos de laboratorio son variables, pero para su diagnóstico se debe encontrar: 1) tiempo de hemorragia prolongado, 2) disminución de FvW plasmático, 3) disminución paralela de su actividad biológica medida con el análisis del cofactor ristocetina y 4) disminución de la actividad del factor VIII.

Hay tres tipos de EvW. La tipo I es la más frecuente, el paciente tiene una disminución moderada del FvW en plasma (actividad del 50%, o 5 mg/L).

En la EvW tipo II, mucho menos frecuente se caracteriza por concentraciones normales o casi normales de la proteína alterada. En la *variedad de tipo IIa* tienen déficit de las formas del multímero del FvW de peso molecular mediano y elevado, detectado por electroforesis de SDS-agarosa. Esto se debe a la incapacidad de secretar multímeros de peso elevado o a la destrucción del multímero poco después de ser liberado a la circulación por el endotelio. La cantidad de FvW asociado al FVIII suelen ser normales. La *variedad de tipo IIb* también se pierden los multímeros de peso molecular elevado, ya que el FvW tiene una unión inadecuada a las plaquetas.

Aproximadamente uno de un millón de personas padece de EvW que es fenotípicamente recesiva, la III. Los pacientes suelen ser descendientes de una

pareja cuyos miembros (generalmente asintomáticos) padecen la forma leve de la EvW tipo I. Los pacientes con el tipo III pueden heredar una alteración distinta de cada uno de sus progenitores (estado heterocigótico doble o compuesto) o ser homocigotos para un mismo defecto. Los pacientes del tipo III tienen hemorragias graves en mucosas, antígenos del FvW indetectable o sin actividad y, pueden tener un factor VIII lo suficientemente escaso para tener hemartrosis.

La *enfermedad de tipo IIN* se debe a un defecto en la zona de unión al factor VIII del FvW. Los pacientes presentan características similares a los que padecen hemofilia leve y muestran concentraciones bajas de FVIII.

### **Tratamiento**

Existen dos alternativas terapéuticas. Los concentrados de factor VIII conservan los multímeros del FvW de peso molecular elevado (Humate-P, Alfanate), están muy purificados y han sido tratados con calor para destruir al VIH; están indicados para tratar todas las formas de hereditarias de EvW. Durante una intervención quirúrgica o después de un traumatismo importante, los pacientes debe recibir concentrados de FVIII dos veces al día durante 48 a 72 horas. Los sangrados menos importantes pueden ser tratados con una sola dosis de este medicamento. Las menorragias repetidas se pueden combatir con anticonceptivos orales para suprimir las menstruaciones.

La otra opción terapéutica, que evita el empleo de plasma, consiste en administrar desmopresina. Los pacientes con EvW tipo I son los candidatos mejores para el tratamiento con desmopresina. En los pacientes con las formas variantes de la enfermedad no debe emplearse la desmopresina sin antes comprobar su efectividad, ya que en los pacientes con el tipo IIa a veces no mejora el patrón de los multímeros ni la hemostasia y, en los de tipo IIb puede incluso empeorar el defecto al agotarse los multímeros de peso molecular elevado, inducir una agregación intravascular de la plaquetas y descender el recuento de

las mismas. La desmopresina también es ineficaz en los pacientes con EvW tipo III.

## Hemofilia A

La hemofilia A se debe a una menor cantidad o menor actividad del factor VIII. Se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, y por tanto aparece en varones y mujeres homocigotas <sup>(12)</sup>. Uno de cada 10 000 varones nace con un defecto de la molécula del factor VIII resultando la hemofilia A.

### Cuadro clínico

Se caracteriza por hemorragias en los tejidos blandos, los músculos y las articulaciones que soportan peso. Los pacientes con manifestaciones clínicas suelen tener concentraciones de FVIII menores al 5%. Los pacientes que tienen menos del 1% de actividad del FVIII suelen tener hemorragias aun sin traumatismo perceptible. Los pacientes con una concentración de 1 a 5% suelen tener hemofilia moderada con episodios hemorrágicos menos frecuentes. Quienes tienen una función de FVIII arriba de 5% presentan un cuadro leve de hemorragias, desencadenadas casi siempre por traumatismos. Los pacientes que tienen FVIII superior al 25% suelen tener hemorragias importantes después de las intervenciones quirúrgicas o de traumatismos fuertes. La mayoría de los pacientes con hemofilia A tienen concentraciones menores a 5%.

Las hemorragias de la hemofilia pueden aparecer horas o días después de sufrir una lesión pueden afectar a cualquier órgano y, si no se tratan, pueden persistir durante días o semanas. De esta forma pueden formarse coágulos en compartimentos corporales, los cuales comprimen órganos produciendo necrosis muscular, congestión venosa (pseudoflebitis) o lesiones isquémicas en los nervios.

También se pueden formar masas calcificadas constituidas por sangre y tejido inflamatorio que se confunden con cánceres (síndrome pseudotumoral).

### **Diagnóstico**

Los pacientes suelen diagnosticarse después de nacer por un cefalohematoma o tras una profusa hemorragia tras la circuncisión. En la forma moderada los sangrados ocurren cuando el niño empieza a gatear o a caminar, y las personas con hemofilia leve no se diagnostican sino hasta la juventud o la adultez. Los pacientes acuden por primera vez con el médico por dolor e hinchazón en las articulaciones que soportan peso, como la cadera, las rodillas o tobillos. Con el tiempo se va produciendo artrosis, fibrosis articular, anquilosis y por último atrofia muscular.

Es frecuente la hematuria la cual desaparece espontáneamente. Las complicaciones más temibles son las hemorragias bucofaríngeas y del SNC.

Los pacientes de los cuales se sospeche hemofilia deben estudiarse mediante recuento de plaquetas, tiempo de hemorragia, TP y TTP. Por lo general el paciente presenta un TTP prolongado con normalidad de otras pruebas. Y por las semejanza clínica entre FVIII y el IX se deben cuantificar los valores de estos.

### **Tratamiento**

Es esencial evitar el uso de aspirina ya que puede causar hemorragias graves.

Los derivados del plasma que contienen FVIII concentrado han disminuido las deformidades osteoarticulares y han abierto la posibilidad de efectuar casi cualquier cirugía. El problema de su uso es que ha permitido la transmisión de hepatitis víricas y VIH. El crioprecipitado que tiene la mitad de actividad del FVIII

que el plasma congelado reciente en una décima parte del volumen original es fácil de preparar.

Los métodos más recientes para obtener el concentrado de FVIII son más seguros para evitar la transmisión de infecciones víricas.

En los pacientes con hemofilia leve una alternativa terapéutica es la desmopresina, que eleva transitoriamente la concentración de factor VIII en dos o tres veces. La desmopresina suele ser inocua pero puede causar hiponatremia y a veces desencadenar episodios de trombosis en los ancianos.

Un episodio de hemorragia puede ser tratado con infusión de concentrado de FVIII.

Los hemofílicos también precisan de tratamientos antes de someterse a manipulaciones dentales. Los tratamientos operatorios pueden tratarse con una única infusión de concentrado de factor VIII combinado con 4 a 6 gr de ácido  $\epsilon$ -aminocaproico (AEAC) cuatro veces al día durante 3 o 4 días después del tratamiento. El AEAC es un potente antifibrinolítico que inhibe los activadores del plasminógeno que contienen las secreciones bucales y estabiliza la formación del coágulo. Otra posibilidad es el uso del ácido tranexámico, un antifibrinolítico de acción prolongada. El AEAC es eficaz también en forma de colutorio. En las intervenciones periodontales y de cirugía mayor de boca lo mejor es hospitalizar al paciente y aplicar concentrados de FVIII.

## Uremia

En la *uremia* la alteración de la función plaquetaria es muy frecuente y suele asociarse a una tendencia hemorrágica que se evidencia en el laboratorio con un tiempo de hemorragia prolongado y alteraciones variables de la agregación plaquetaria y, con relativa frecuencia, una trombocitopenia moderada. Se ha hallado una deficiencia de la actividad del factor plaquetario 3, una disminución de la agregación plaquetaria con un déficit de producción de tromboxano y también un aumento en la formación de prostaciclina. Por otra parte, se ha demostrado que

la perfusión de crioprecipitado y DDAVP acorta el tiempo de hemorragia en estos enfermos, lo que ha inducido a pensar que existe un trastorno de la adherencia plaquetaria en el que está implicado el vWF. Asimismo, se ha demostrado una disminución de la adherencia de las plaquetas al subendotelio vascular por alteración plaquetaria y también plasmática. También se han observado alteraciones en el citoesqueleto de las plaquetas en las que podría influir la hemodiálisis periódica. Probablemente las alteraciones plaquetarias se deben a sustancias tóxicas que aparecen en el plasma. En la trombocitopatía urémica puede administrarse desmopresina, y en los cuadros hemorrágicos graves hay que transfundir crioprecipitados, aunque se desconoce el mecanismo de acción de ambos tratamientos. Recientemente se han utilizado derivados hormonales (estrógenos conjugados), que provocan una mejoría en la agregación plaquetaria aunque su acción precisa de 3 a 5 días desde su inicio para detectarse. Es importante considerar que la corrección del hematócrito en estos pacientes acorta el tiempo de hemorragia. El tratamiento con eritropoyetina logra este efecto. Al parecer, la desmopresina también podría ser útil en las trombocitopatías de los pacientes con hepatopatías y en algunas trombocitopatías congénitas<sup>(13)</sup>.

### Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con IRC en fase avanzada suelen tener tendencia a presentar hemorragias, que se manifiesta con petequias y equimosis ante pequeños traumatismos y retraso en cohibir las hemorragias. Los estudios de hemostasia y coagulación muestran un tiempo de hemorragia alargado, con un número de plaquetas normales. Estos datos nos indican la existencia de una trombopatía. En cuanto a su génesis, clásicamente se ha descrito un defecto del factor plaquetario 3, pero actualmente se cree que además existe alteración de los receptores de membrana GPIIb-IIIa y la disfunción del endotelio con niveles elevados de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y de óxido nítrico que, en conjunto, alterarían las distintas fases de la adhesión y la agregación plaquetaria. La anemia, al disminuir

la masa globular, favorece la manifestación de esta anomalía. Este trastorno sólo se corrige con el trasplante renal, pero puede haber diversas medidas que lo atenúan, como son la diálisis eficaz y la corrección de la anemia. Otras medidas lo pueden minimizar temporalmente y, así, la infusión de desmopresina (DDAVP) acorta el tiempo de sangría durante 4 a 24 h. Un efecto similar se consigue con estrógenos sintéticos<sup>(13)</sup>.

### **Disminución del contenido intraplaquetario**

Comprende el conjunto de procesos que cursan con disminución del contenido de los gránulos intraplaquetarios, ya sean los densos o los alfa.

#### **Disminución del contenido de los gránulos densos**

Se presenta déficit de ADP y ATP, con un aumento de la relación ATP/ADP. La segunda onda de agregación plaquetaria, inducida por ADP y adrenalina, está ausente y no se observa respuesta al colágeno o está notablemente disminuida. Además, se comprueba una disminución de los gránulos densos en microscopia electrónica. Por otra parte, el metabolismo de las prostaglandinas intraplaquetarias también está alterado.

La disminución de los gránulos densos se asocia a diversos trastornos hereditarios. En este grupo de trastornos se incluye el síndrome de Hermansky-Pudlak, en el cual, junto a una disminución del contenido de nucleótidos adenílicos y del número de gránulos densos, se asocian tres tipos de anomalías: albinismo oculocutáneo, tendencia hemorrágica con cifra normal de plaquetas y tiempo de hemorragia prolongado y, por último, sobrecarga de pigmento de tipo ceroides en el SMF. Este síndrome afecta al 25% de las personas albinas y se transmite de modo autosómico recesivo.

Se han observado asimismo alteraciones del contenido de los gránulos densos asociadas a otros signos en distintos síndromes congénitos: Wiskott-Aldrich (ligado al cromosoma X, con plaquetas pequeñas, trombocitopenia, infecciones recurrentes y eccema, debido a alteraciones de la inmunidad); Chediak-Higashi (albinismo oculocutáneo parcial, gránulos lisosomales gigantes e infecciones bacterianas repetidas); aplasia radial con trombocitopenia; trombocitopenia asociada a déficit de vWF; síndrome de Ehlers-Danlos, y osteogénesis imperfecta.

La hemorragia normalmente mucocutánea en los pacientes con déficit del contenido de los gránulos densos puede ser grave, especialmente en los casos de síndrome de Hermansky-Pudlak o de administración de fármacos antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

#### **Síndrome de las plaquetas grises. Déficit aislado del contenido de los gránulos alfa**

En esta enfermedad las plaquetas son deficientes en las proteínas de los gránulos alfa: factor plaquetario 4, betatromboglobulina, vWF, trombospondina, fibronectina y factor de crecimiento. Sin embargo, los valores plasmáticos del factor plaquetario 4 y la betatromboglobulina son normales, lo que indica que el trastorno no reside en la síntesis de las proteínas por los megacariocitos, sino en su almacenamiento en los gránulos. La presencia de gránulos alfa en las plaquetas también se halla disminuida. El tiempo de hemorragia es prolongado y se observa una ligera trombocitopenia. En la biopsia ósea es frecuente hallar fibrosis medular y ocasionalmente presenta fibrosis pulmonar. Las hemorragias son usualmente moderadas. El recuento plaquetario suele estar algo disminuido, aunque puede ocurrir trombocitopenia intensa. La agregación plaquetaria está alterada de forma variable, siendo usualmente normal o poco alterada la inducida por ADP o ácido araquidónico y disminuida la inducida por colágeno o trombina (13).

El tratamiento de las hemorragias se realiza con medidas locales y desmopresina. Los glucocorticoides no suelen incrementar el recuento plaquetario y el efecto de la esplenectomía es transitorio<sup>(13)</sup>.

# TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA BUCAL EN EL CONSULTORIO ODONTOLÓGICO

En cualquier acto quirúrgico se deben seguir las indicaciones y contraindicaciones. También es importante la elección de la técnica idónea. A pesar de cumplir adecuadamente estos requisitos, a veces se presentan complicaciones, ya sean locales o generales.

En la cavidad bucal, las hemorragias representan un tema muy importante por la gravedad que pueden alcanzar.

Ya sea originada durante el tratamiento o por que el paciente llega con hemorragia, el profesional debe estar preparado para instaurar lo más rápido posible el tratamiento adecuado que ponga remedio.

## Etiología de las hemorragias bucales

Las hemorragias pueden tener causas locales y otras generales.

### **Hemorragias de causas locales**

Son debidas a heridas en los tejidos, ya sean traumáticas o quirúrgicas, sobre tejido blando o hueso, y cuyo tratamiento, en términos generales es el de la propia herida.

Cuando los procesos hemostáticos naturales no detienen la hemorragia en un tiempo más o menos corto de tiempo, significa que hay una situación patológica que hay que combatir.

Las causas locales de hemorragia son las siguientes:

1. *Hemorragias postextracción*. Pueden ser originadas por:
  - a) *Inflamación*. La inflamación produce un aumento de la vascularización local, al mismo tiempo que dificulta los mecanismos fisiológicos de la hemostasia.
  - b) *Esquirlas óseas*. Constituyen una irritación mecánica sobre el coágulo en formación, impidiendo una coagulación correcta.
  - c) *Desgarros quirúrgicos*. Aumentan la superficie cruenta haciendo más extensa la zona hemorrágica y dificultan la sutura.
  - d) *Desgarros vasculares*. Cuando la hemostasia se prolonga en un vaso será necesaria una ligadura.
2. *Traumatismos*. Ya sean accidentales u operatorios.
3. *Tumores*. Hay tumores benignos muy vascularizados como los tumores de células gigantes, las hiperplasias gingivales y los angiomas que tienen gran tendencia a sangrar. Las complicaciones hemorrágicas más graves de los tumores malignos se producen cuando, en su evolución, afectan algún vaso importante.
4. *Hemorragias gingivales*. El sarro provoca inflamación de la encía marginal, predisponiendo a la hemorragia, por otro lado, es también, un estímulo mecánico que puede desencadenar aquella.

### **Hemorragias de causas generales**

Se llama así porque se deben a la alteración de alguna fase de la hemostasia; pueden estar producidas por:

- Alteraciones de la fase vascular de la hemostasia.
- Trombopatías.
- Fallo de algún factor plasmático.

## **Alteración de la fase vascular de la hemostasia**

Entre las enfermedades que cursan con problemas en esta fase de la hemostasia se incluyen:

### **1. Enfermedades hereditarias:**

- a. Angiomatosis hereditaria de Rendu-Osler.
- b. Síndrome de Ehler-Danlos.
- c. Displasia ectodérmica anhidrótica.

### **2. Enfermedades adquiridas:**

- a. Escorbuto
- b. Enfermedades infecciosas, como la viruela, el tifus, la periarteritis nudosa, etc.
- c. Alteraciones vasculares que aparecen en enfermos de edad avanzada o caquéticos.

Para establecer el diagnóstico de alteraciones de esta fase de la hemostasia se utilizan las pruebas de fragilidad capilar de Rumpel-Leede o de Parrot.

## **Alteraciones de la fase plaquetaria de la hemostasia**

Las alteraciones de las plaquetas pueden ser por trastornos de número (plaquetopenias) o de su función (tromboastenias).

Las enfermedades que con más frecuencia cursan con plaquetopenia son:

- Púrpura trombocitopénica idiopática de Werlhof.
- Septicemias.
- Neoplasias invasoras de la médula.

- Producidas por medicamentos (quinina, tiouracilos, arsenicales, etc.)
- Alergias.

Las trombopatías más frecuentes son originadas por:

- Hiperuricemias.
- Hepatopatías.
- Tratamientos con AAS.

El diagnóstico de estas enfermedades se establece mediante el recuento de plaquetas y las pruebas de función plaquetaria.

### **Alteraciones de la coagulación propiamente dicha**

Entre las enfermedades que cursan con trastorno de los factores de la coagulación se encuentran:

1. Enfermedades congénitas.
  - a. Hemofilia.
  - b. Hipoprotrombinemias.
  - c. Carencia de factores V y VII.
  - d. Afibrinogenemias.
  - e. Fibrinogenopatías.
  - f. Fibrinólisis.
2. Enfermedades adquiridas.
  - a. Falta de vitamina K por carencia en la dieta, alteraciones de la absorción o hepatopatías.
  - b. Medicación anticoagulante.

La investigación de esos procesos se realiza mediante el tiempo de protrombina para el estudio de la vía intrínseca, el tiempo de cefalina-caolín para la vía intrínseca y el tiempo de trombina.

El tiempo de hemorragia estudia la hemostasia, teniendo en cuenta las tres fases de ésta.

## Tratamiento

Está en función de los antecedentes hemorrágicos del paciente.

Si mediante la historia clínica se detectan alteraciones como gingivorragias, epistaxis, facilidad para la formación de hematomas, etc. que hagan sospechar alguna alteración de la hemostasia, será necesario un estudio diagnóstico:

1. *Medidas de la tensión arterial.* La tensión arterial varía entre 120 y 150 mm Hg sistólica y 70-90 mm Hg diastólica en un adulto sano. El aumento de la T.A. hará más propenso al paciente a la hemorragia.
2. *Estudio de calidad de la pared arterial (fragilidad capilar):* mide la respuesta de la unión arteriola-vénula a las tensiones internas<sup>(7)</sup>:
  - a. Método de Parrot o de la ventosa. Con el angiostrómetro de Parrot se aplica durante un minuto una depresión de 15 mm Hg en la región subclavicular. Se considera que la resistencia capilar está disminuida cuando hay más de 5 petequias.
  - b. Método de lazo o de torniquete (Rumpel-Leede). Se realiza colocando el esfigmomanómetro en el antebrazo a una tensión comprendida entre la sistólica y la diastólica (100 mm Hg<sup>7</sup>) durante 5 minutos. Se considera positiva la prueba cuando hay más de 6 petequias<sup>(5)</sup>.

3. *Tiempo de hemorragia (o de sangría).* Consiste en medir el tiempo necesario para el cese de la hemorragia después de la lesión de un capilar por una herida punzante. Las técnicas son:
  - a. Técnica de Duke. Se realiza un corte horizontal de 5 mm en el lóbulo de la oreja. Si la hemorragia se detiene entre 1 ½ y 4 ½ minutos la prueba se considera normal<sup>(7)</sup>.
  - b. Técnica de Ivy. Es más precisa, por lo que es más usada. Se coloca el esfigmomanómetro a 40 mm Hg y bajo esta presión se realiza un corte en el antebrazo de 2 mm de longitud y 2 mm de profundidad. El tiempo de hemorragia es de 6 minutos<sup>(5)</sup>.

La prolongación del tiempo de hemorragia orientará hacia un fallo del mecanismo de vasoconstricción hemostática o hacia una trombopenia o tromboastenia, enfermedad de von Willebrand<sup>(7)</sup>.

4. *Estudio de las plaquetas:*
  - a. Recuento de las plaquetas. El número normal de plaquetas es 150 000 a 400 000/mm<sup>3</sup>.
  - b. Estudio de la función plaquetaria. Los exámenes destinados al estudio de las propiedades de agregación y adhesión plaquetarias no se practican de forma habitual<sup>(5)</sup>.
5. *Retracción del coágulo.* Depende de la cantidad y calidad de las plaquetas necesarias para influir sobre los componentes de la retracción del coágulo producido por sangre entera no anticoagulada en un tubo de ensayo enjuagado en solución salina normal. La retracción del coágulo inicia a los 15-20 minutos y se completa transcurrida la hora. La retracción es defectuosa en las trombocitopenias y en la tromboastenia de Glanzmann.

6. *Tiempo de cefalina-caolín.* Con este se explora la vía intrínseca de la coagulación, excepto el factor 3 plaquetario. El tiempo normal varía entre 45 y 65 segundos y los resultados se comparan con un testigo normal.
7. *Tiempo de coagulación.* Esta prueba estudia los factores de la activación intrínseca. El valor normal según la prueba de Lee-White, es inferior a 11 minutos. Su prolongación significa diátesis plasmopática: hemofilia, hipoprotrombinemias, afibrinogenemias, tratamiento con heparina, etc.
8. *Consumo de protrombina.* Determina la cantidad de protrombina que no se ha consumido después de efectuada la coagulación.
9. *Tiempo de protrombina (TP) o de Quick.* Es una prueba de la vía extrínseca. Se realiza añadiendo al plasma tromboplastina tisular y calcio. Dado que la fibrina es el punto final del tiempo de protrombina deben existir cantidades adecuadas de factor I para producir un hallazgo normal de 11 a 12.5 segundos con esta prueba <sup>(7)</sup>. Las deficiencias en los factores I, II, V, VII y X traerán como resultado un TP prolongado. Puede obtenerse un TP normal cuando existan deficiencias en los factores VIII, IX, XI, XII, y XIII, y en los fosfolípidos del factor 3 plaquetario.
10. *Tiempo de trombina.* Con esta prueba se detectan los déficit de fibrinógeno y los anticoagulantes antitrombóticos. Se realiza añadiendo al plasma trombina suficiente para que el tiempo de coagulación oscile entre 20 y 30 segundos, con lo que se mide directamente la fibrinoformación.

11. *Tiempo de tromboplastina parcial.* Es una medida de la integridad de la activación del sistema intrínseco y las vías de la generación de tromboplastina por el agregado de una forma lípida de la tromboplastina. Se mide la calidad del factor I. No se detectan las deficiencias de los factores VII y VIII y el fosfolípido del factor 3 plaquetario. Hay distintos rangos de normalidad para el TTP, dependiendo del tipo específico de prueba TTP que se realice en un laboratorio determinado<sup>(7)</sup>.
  
12. *Pruebas analíticas.*
  - a. Determinación de fibrinógeno. La cantidad normal de fibrinógeno es 2-4 g/l.
  - b. Determinación de los factores de coagulación. Es posible determinar cada uno de los factores y los resultados se expresan en porcentaje de actividad coagulante.

Los resultados de las pruebas varían según el laboratorio que los realice, por lo que los datos obtenidos van acompañados de los valores de referencia normales.

### **Tratamiento de la hemorragia establecida**

En primer lugar se debe realizar el lavado de la herida y compresión con gasa con el fin de que sea posible realizar el estudio clínico del paciente el cual comprende:

1. *Historia clínica.* Por medio de esta se investiga el modo de aparición, su duración y características, si es arterial o venosa.
2. *Exploración clínica:*

- a. Local. Es necesario localizar el punto de hemorragia y un examen de la cavidad bucal.
  - b. General. Tensión arterial, palidez, enfriamiento de extremidades, existencia de taquicardia, disnea, etc., indicarán la importancia de la pérdida de sangre. Hay que descartar que la hemorragia sea extraoral.
3. *Exámenes complementarios.* Permiten evaluar el volumen y la gravedad de la pérdida sanguínea, así como las posibles alteraciones de la hemostasia que la han podido ocasionar.

### **Tratamiento de las hemorragias de origen local**

#### **1. Hemorragias postextracción.**

- a. Taponamiento con gasa
- b. Relleno del alvéolo vacío con sustancias coagulantes: celulosa oxidada, esponjas de fibrina, fibras de colágeno, etc.
- c. Sutura del alvéolo
- d. Alveoplastia

#### **2. Hemorragias por traumatismo:**

- a. En los tejidos blandos:
  - Compresión.
  - Sutura de la herida.
  - Electrocoagulación.
  - Ligadura del vaso sangrante.

La irrigación en la lengua es terminal, por tanto, dando un punto de profundidad, abarcando una gran masa de tejido muscular, en situación proximal, entre la base de la lengua y el punto sangrante, se obtiene una buena hemostasia.

En el labio se puede tener una buena hemostasia comprimiendo los dos lados de la herida, para localizar el vaso y ligarlo.

En el suelo de la boca se puede ejercer presión en bloque, por medio de dos torundas de gasa, una intraoral y otra extraoral, sujetas entre sí con uno o varios puntos translixivos.

b. En el hueso:

- Compresión del vaso sangrante con un instrumento romo.
- Colocación de cera para hueso.
- Electrocoagulación.

3. *Hemorragias gingivales:*

- a. Eliminación de sarro.
- b. Compresión con algún material que se adapte a la encía: resina, godiva, escayola, etc.
- c. Cemento quirúrgico.

4. *Hemorragias por tumores:*

- a. Electrocoagulación.
- b. Cemento quirúrgico.

#### **Tratamiento de hemorragias de causa general**

1. *Alteraciones de la fase vascular o parietal.* Las enfermedades que alteran esta fase sólo tiene tratamiento el escorbuto y las enfermedades infecciosas citadas.
2. *Alteraciones de la fase plaquetaria.* En las trombocitopenias congénitas el tratamiento es transfusión de sangre o plaquetas. Cuando el trastorno sea secundario, el tratamiento será etiológico.

3. *Alteraciones de la coagulación propiamente dicha.* El tratamiento de las hemorragias por la falta de algún factor plasmático, consiste en la transfusión del factor específico o, en su defecto, de sangre fresca.

Cuando se por falta de vitamina K, se tendrá que aportar esta, teniendo en cuenta que sólo es eficaz en los problemas de carencia y absorción, y no en los de metabolización.

En los enfermos tratados con anticoagulantes antivitamina K se distinguen dos situaciones:

Pacientes con bajo riesgo embolígeno, se puede retirar el anticoagulante 48 horas antes de la intervención y reinstaurar su administración después de esta.

Y los pacientes con alto riesgo embolígeno, se retira el anticoagulante tres días antes y se sustituye con heparina sódica, eliminando la última dosis antes de la cirugía. Se restituye el anticoagulante antivitamina K 48 horas después de la cirugía, mientras se sigue usando heparina.

Este tratamiento se realiza a nivel hospitalario.

## CONDUCTA ODONTOLÓGICA ANTE PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS

Los trastornos hemorrágicos constituyen uno de los problemas de mayor interés a ser considerados por el odontólogo en su práctica diaria. La propensión al sangrado profuso hace de ellos un grupo especial que amerita atención cuidadosa para sortear las complicaciones post-operatorias. La investigación de un trastorno hemorrágico requiere de un estudio clínico y de laboratorio muy cuidadoso. La historia clínica constituye el soporte más importante para el diagnóstico de las enfermedades. Al elaborar la historia clínica se registran los antecedentes familiares y personales de hemorragia, uso de drogas, deficiencias nutritivas etc., así como el comienzo de la hemorragia, su naturaleza, localización y si es espontánea o provocada. El tipo de hemorragia puede orientar al diagnóstico etiológico, así por ejemplo, si la hemorragia es de tipo petequiral o puntillado equimótico hacen sospechar un trastorno plaquetario, mientras que las hemorragias francas sugieren trastornos en los factores plasmáticos de la coagulación. El inicio de la hemorragia durante la infancia y su persistencia a lo largo de la vida del paciente sugieren un trastorno congénito de la coagulación. Cuando el sangrado se presenta en un varón nos puede indicar que se trata de una hemofilia. Si los primeros síntomas de la hemorragia son recientes hay que considerar la posibilidad de problemas hepáticos o ingestión de drogas.

La historia clínica es tan importante en estos casos que jamás se debe considerar normal la hemostasia de un paciente aún con pruebas de laboratorio normales si presenta una historia de hemorragias patológicas o anormales. Es preciso, sin embargo, solicitar en todo paciente donde se sospeche algún trastorno hemorrágico, los exámenes de laboratorio que permitan verificar u orientar su perfil de coagulación.

Estas investigaciones de laboratorio son las siguientes:

Recuento Plaquetario: que mide la cantidad de plaquetas y cuyo valor normal varía entre 150.000 a 400.000 x mm<sup>3</sup>.

Tiempo de sangría: permite conocer la calidad de las plaquetas en su función hemostática y su tiempo normal es 1 a 5 min.

Retracción del coagulo: Mide el funcionamiento plaquetario y el mismo se inicia a los 30 minutos y debe finalizar a las 24 horas.

Tiempo de Coagulación: Mide el proceso total de la hemostasia y su tiempo normal va de 4 a 10 min.

TPT: Mide la vía intrínseca de la coagulación y no debe estar por encima de 5" con respecto al testigo; de lo contrario sería patológico.

TP: Mide la vía extrínseca y no debe estar por encima de 2.5" con respecto al testigo; de lo contrario será patológico.

TT: Mide la última fase de la coagulación, es decir la transformación del fibrinógeno en fibrina. y no debe estar por encima de 2.5" con respecto al testigo; de lo contrario sería patológico.

Fibrinógeno: Factor esencial para la coagulación y cuyo valor normal está entre 200 y 400 mgs.

Factor XIII: debe de estar presente.

## Manejo Odontológico del paciente con problemas plaquetarios

Las púrpuras constituyen la causa más común de todas las enfermedades hemorrágicas más o menos específicas, siendo inalterables por el uso de los hemostáticos empleados con más frecuencia en la práctica odontológica<sup>(9)</sup>. Por lo tanto es importante seguir ciertas normas para el tratamiento odontológico de estos pacientes:

Trabajar en equipo con el médico especialista en hematología para la atención de estos pacientes. Mientras no se tenga la seguridad por parte del hematólogo de que puedan tratarse se pospondrá el acto quirúrgico.

Antes de la intervención odontológica la cifra de plaquetas debe estar por encima de 100.000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ <sup>(9)</sup>.

Es preciso tomar todas las medidas locales como la trombina tópica en combinación con celulosa oxidada así como el uso de antifibrinolíticos para la protección del coágulo y prevención de la hemorragia.

Evitar la sutura de los tejidos y preferir la hemostasia local con gasa<sup>(9)</sup>. La dieta o alimentación debe ser blanda para evitar los traumatismos en encía. Las emergencias se deben atender en cualquier circunstancia utilizando los criterios clínicos adecuados para la solución del problema, como por ejemplo: en hemorragias locales utilizar los hemostáticos antes mencionados, así como la compresión con gasa para tratar de lograr hemostasia, si no funcionan se envía al especialista. En casos de odontalgia por patología pulpar es necesario remover el tejido pulpar para colocar una pasta con propiedades analgésicas antiinflamatorias que permitan así el alivio del dolor y posteriormente se continuará el tratamiento endodóntico. Se evitará en ciertos casos el uso de técnica anestésica troncular<sup>9</sup>. Está contraindicado el uso de aspirina para el alivio del dolor, en su lugar utilizar acetaminofen<sup>(9)</sup>.

Se debe indicar una buena higiene bucal que incluya el uso correcto del cepillo dental, ya que esto es la mejor prevención para ayudar controlar la placa bacteriana y evitar la formación de cálculo capaz de provocar emergencias hemorrágicas.

La terapia de sustitución en estos trastornos es el concentrado de plaquetas.

### Manejo Odontológico del paciente con trastornos en los factores plasmáticos de la coagulación

En el pasado, la extracción dental en pacientes con enfermedad de von Willebrand y Hemofilia requería de transfusión y hospitalización prolongada. La terapia de reemplazo con concentrados de los factores de la coagulación mejoró esta situación, pero existía el riesgo de infecciones virales y la formación de inhibidores de los factores. En la actualidad los productos recombinantes (no derivados del plasma) reducen el riesgo. El tratamiento con Desmopresina (DDAVP), el cuál produce la liberación de factor VIII y von Willebrand (FvW) en pacientes con hemofilia leve y enfermedad de von Willebrand, es una alternativa con respecto a la transfusión de concentrados de factores de la coagulación <sup>(9)</sup>. Otras formas de terapia, como son los agentes antifibrinolíticos y métodos locales hemostáticos, son necesarios pero no suficiente en muchos pacientes. Los objetivos comunes de la extracción dental de pacientes con desordenes hemorrágicos es prevenir el sangrado y evitar el uso de productos derivados del plasma, siempre que sea posible <sup>(9)</sup>.

El cuidado bucodental de los hemofílicos, representa un reto para los profesionales que se ocupan de la salud. Es conocido por hematólogos y odontólogos que la mayoría de los pacientes hemofílicos son portadores de caries múltiples y avanzadas por el temor a las hemorragias por el cepillado dental <sup>(9)</sup>. Es conveniente inculcar medidas de prevención y motivación necesarias para lograr una adecuada salud oral y evitar serias complicaciones contando con la ayuda inmediata del hematólogo.

*Normas recomendadas para el tratamiento odontológico del paciente hemofílico:*

Los anestésicos por bloqueo sólo deben ser administrados en hemofílicos severos y moderados previamente preparados y autorizados por el hematólogo <sup>(9)</sup>. Evitar la anestesia troncular por el peligro de evitar las hemorragias profundas. Preferir la anestesia infiltrativa, intrapulpar e intraligamentaria <sup>(9)</sup>. Utilizar premedicación con hipnóticos y sedantes, en los procedimientos quirúrgicos grandes y muy especialmente en aquellos pacientes nerviosos y aprehensivos. La cual debe ser administrada por vía oral y evitar la vía parenteral para evitar hematomas.

Solo realizar cirugía indispensable, evitar la cirugía electiva.

Los dientes primarios no deben ser extraídos antes de su caída natural, se deben realizar con el menor trauma posible <sup>(9)</sup>. No se debe extraer más de 2 dientes por sesión, eliminando esquirlas, hueso, sarro etc., que dificulte la hemostasia <sup>(9)</sup>.

La hemostasia local con gasa se realiza cada 30 minutos. En el postoperatorio se le indican antifibrinolíticos en forma de enjuague bucal por un tiempo de tres a cuatro minutos repitiéndose cada 6 horas por 5 a 7 días. En el sitio de la exodoncia se debe colocar la gasa humedecida con el antifibrinolítico por 20 minutos <sup>(9)</sup>.

Cuando el paciente sufre de sangrado en el postoperatorio deberá ser reevaluado por el equipo tratante para decidir si es nuevamente trasfundido con factor de reemplazo y continuar la terapia vía oral. Se debe evitar el uso de la sutura; si fuese necesario <sup>(9)</sup>, realizar la sutura con seda no reabsorbible para prevenir la respuesta inflamatoria, la cual tiene acción antifibrinolítica <sup>(9)</sup>.

Las tartrectomías y curetajes deben ser realizados previa autorización del hematólogo y la utilización de antifibrinolíticos en el postoperatorio. La endodoncia o terapia pulpar es una de las técnicas más indicadas para los pacientes hemofílicos, ya que nos permite retener y mantener dientes necesarios. Recordar que los casos endodonticos de dientes con pulpa necrótica no es necesario el uso de anestesia. La instrumentación debe ser realizada sin sobrepasar la constricción apical con el fin de prevenir hemorragias. En los tratamientos de operatoria dental es conveniente el aislamiento del campo operatorio con dique de goma por varias

razones: los instrumentos cortantes de gran velocidad pueden lesionar la boca, especialmente en niños, además el dique de goma retrae los labios, las mejillas, la lengua y los protege de cualquier laceración. Las grapas para el dique deben ser colocadas causando el mínimo trauma a la encía.

En el caso que se requiera de prótesis o tratamiento ortodóncico se debe evitar la aparatología que lesione los tejidos gingivales. Los abscesos con sintomatología dolorosa, el paciente recibirá medicación antibiótica y analgésica recordado evitar AINES y recomendado el uso de acetaminofen. Para el momento de drenar el absceso, el paciente deberá recibir terapia de sustitución elevando el factor entre 30 a 50%, dependiendo del factor de déficit <sup>(9)</sup>.

En casos de patología pulpar se deberá extirpar la pulpa y colocar medicación intraconducto analgésica y antiinflamatoria para controlar el dolor y posteriormente continuar el tratamiento. En los tratamientos endodónticos se debe cuidar no pasar la constricción apical de lo contrario podría presentarse la hemorragia.

La sustitución del factor de déficit lo indica el hematólogo y va a depender del tipo de severidad del trastorno. En la hemofilia A y en la enfermedad de von Willebrand la terapia de reemplazo utilizada es el críoprecipitado o concentrado de factor VIII y en la hemofilia B y en otros trastornos plasmáticos se utiliza plasma fresco y concentrado de factor IX.

En el tratamiento del niño hemofílico se requiere de la colaboración de los padres del paciente, se les debe explicar la necesidad de realizar en sus hijos un examen odontológico precoz periódico para eliminar por una parte el temor y la aprehensión al tratamiento odontológico; con el fin de prevenir la posible instalación y desarrollo de procesos cariosos o periodontales que conlleven a emergencias hemorrágicas. Ya que partiendo de la prevención se podrá inculcar en el paciente con trastornos hemorrágicos los beneficios de mantener la salud bucal.

## Manejo Odontológico del paciente con terapia anticoagulante

El régimen de tratamiento anticoagulante se lleva a cabo en pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio, reposición de válvulas protéticas o accidentes cerebrovasculares. Como se trata de un tratamiento a largo plazo, el número de pacientes que requiere exodoncia en estas condiciones es cada vez mayor. En estos casos el tratamiento se complica no sólo por la condición médica de los pacientes, sino también por su tratamiento anticoagulante.

Hoy en día la Warfarina sódica es el anticoagulante oral más utilizado, pero requiere de controles cuidadosos de laboratorio, puesto su actividad se puede ver afectada por varios factores, incluyendo la respuesta individual del paciente, la dieta o la administración simultánea de otros fármacos<sup>(9)</sup>. Para la monitorización del tratamiento se utiliza el tiempo de protrombina (TP), aunque desde 1983 la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso del INR (Relación Internacional Normalizada), como forma de estandarizar el TP entre los diferentes laboratorios<sup>(9)</sup>. Existen autores que han señalado que no es necesario variar la dosis del warfarina (Coumadin) cuando el INR es 4, pacientes con prótesis valvulares con el valor recomendado del INR aproximadamente de 3.5, e igual riesgo de tromboembolismo; pueden ser tratados sin retirar la terapia anticoagulante oral<sup>(9)</sup>.

Muchos protocolos se han sugerido en el pasado. Estos incluían administrar heparina antes del tratamiento, ajustar o disminuir la dosis de warfarina días antes del tratamiento. Los pacientes bajo tratamiento con warfarina sódica y que requieren extracción dental necesitan ser manejados de manera que permita realizar el tratamiento sin poner en gran riesgo de hemorragia postoperatoria o eventos tromboembólicos en caso de suspender la medicación.

Sindet-Petersen y colaboradores en 1989, recomendaban inmediatamente después de la exodoncia la aplicación de una gasa empapada en ácido tranexámico con compresión local durante unos minutos y posteriormente enjuagues bucales cada 6 horas durante 7 días, pauta que fue utilizada por otros<sup>(9)</sup>.

Hay autores que usan el control previo del INR, y tras las exodoncias se suministra agente antifibrinolítico sintético, ácido tranexámico para aplicar en principio con un aposito compresivo y posteriormente mediante enjuagues bucales durante dos minutos cada 6 horas durante dos días<sup>(9)</sup>.

## CONCLUSIONES

La información escrita existente actualmente no ha sido suficiente para confirmar la utilidad práctica de la desmopresina para el control de la hemorragia en cirugía oral. Por ahora no se han realizado investigaciones experimentales para comprobar su efectividad en aplicación sobre el área hemorrágica.

Viendo que su uso ha sido útil para el control de la hemorragia en pacientes con enfermedades que afectan la adhesión plaquetaria, y que en pacientes sin ninguna alteración hemorrágica ha acortado el tiempo de sangrado, creo conveniente el concluir, que este es un buen tema para futuras investigaciones y una probable alternativa como agente hemostático en odontología para el control de las hemorragias en cirugía oral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guyton. Tratado de fisiología médica. Décima edición. Cd. De México. McGraw-hill Interamericana, 2001. Pp. 509-521, 1027-1029.
2. Robbins. Patología humana. 6ª edición. McGraw-Hill Interamericana. 1999.
3. Oppenheim A. Irwin. Manual para técnicos de laboratorio. 1ª edición. Cd. De México. Editorial Médica Panamericana, 1988. Pp. 129-136
4. Harrison. Principios de medicina interna. 14ª ed. McGraw-Hill, 1998.
5. Donado. Cirugía bucal patología y técnica. 2ª ed. Editorial Masson, 1998. Pp. 189-196, 201-202.
6. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. McGraw-Hill Interamericana. 1996.
7. Kruger. Cirugía buco-maxilo-facial. Editorial Médica Panamericana. 1998. Pp. 206-224.
8. Biblioteca de Consulta Microsoft ® Encarta ® 2005. © 1993-2004 Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.
9. Marisol Benito, Mariluz Benito, Alexis Marón. Manejo odontológico de pacientes con enfermedades hemorrágicas y terapia anticoagulante. Revisiones bibliográficas. Venezuela. 2003.
10. Angel M., Angel R. Interpretación clínica del laboratorio. 5ª ed. Editorial Médica Panamericana. 1996. Pp. 560-564
11. Rodríguez. Vademécum académico de medicamentos. 3ª edición. McGraw-Hill interamericana. 1999.
12. Robbins. Patología estructural y funcional. 6ª edición. McGraw-Hill Interamericana. 2000.
13. Farreras, Rozman. Medicina interna. 14ª ed. Harcourt CD-ROM. 2000.
14. Katzung Bertram G. Farmacología básica y clínica. 6ª ed. Manual moderno. 1996.

15. Mannuccio Pier. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. Vol. 90 No. 7 (October 1), 1997: pp. 2515-2521.
16. Nora Bär. Hallazgo en cancer de mama, patentan en EE.UU: un logro argentino. Diario "La Nación", Argentina. Noviembre 3 de 2003.