

3000 04 2027 227
ADQUISICION AL 30 2012



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

HEMOFILIA "A"

T E S I S I N A
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
MANUEL PEREZ GONZALEZ

ASESOR: C.D. FERNANDO GUERRERO HUERTA



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A MI MADRE: POR SU AMOR,
POR SU CARINO, PORQUE
GRACIAS A SUS SACRIFICIOS,
APOYO Y A SUS CONSEJOS HE
PODIDO TRIUNFAR

A MI PADRE: POR SU AMOR,
CONSEJOS, Y POR LA
EDUCACION QUE ME BRINDO
DURANTE EL TIEMPO QUE
ESTUVIMOS JUNTOS

A MI TIA ISABEL: POR SU
APOYO, CONSEJOS Y POR
ESTIMULARME A SEGUIR
ADELANTE

A MIS HERMANOS: ALEJANDRO
MAURICIO E IVONNE POR
APOYARME DURANTE TODOS
MIS ESTUDIOS

A MI NOVIA LETICIA POR
SU CARINO Y APOYO
DURANTE TODO ESTE TIEMPO

**GRACIAS A MI DIRECTOR
Y ASESOR DE TESIS
FERNANDO GUERRERO HUERTA**

**GRACIAS A LOS PROFESORES
DEL SEMINARIO DE
FARMACOLOGIA**

**GRACIAS A LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO, A LA FACULTAD DE
ODONTOLOGIA Y A TODOS
LOS PROFESORES**

INDICE

Página

PROLOGO	1
INTRODUCCION	2
CAPITULO I. HEMOSTASIA Y COAGULACION DE LA SANGRE	5
1.1. Espasmo vascular.	5
1.2. Formación del tapón de plaquetas.	6
1.3. Coagulación de la sangre.	8
1.3.1. Coagulación intrínseca.	19
1.3.2. Coagulación extrínseca.	23
1.4. Formación de Fibrina.	25
1.5. Prevención de la coagulación en el sistema vascular.	26
1.6. Heparina.	28
1.7. Alfa-macroglobulina.	30
1.8. Lisis de coágulos sanguíneos; plasma.	30

CAPITULO II. GENETICA	33
2.1. Herencia Monofactorial.	36
2.2. Herencia Autosómica Dominante.	38
2.3. Herencia Ligada al Cromosoma "X".	40
CAPITULO III. HEMOFILIA A	42
3.1. Hemofilia A (Hemofilia clásica, deficiencia del factor VIII).	42
3.2. Cuadro clínico.	44
3.2.1. Problemas musculoesqueléticos.	45
3.2.2. Hemorragia intraarticular.	46
3.2.3. Fracturas y luxaciones.	47
3.2.4. Hemorragia intramuscular.	47
3.2.5. Problemas neurológicos.	49
3.2.6. Hemorragia intracraneal.	50
3.2.7. Hemorragia intraespinal.	51
3.2.8. Lesiones de nervios periféricos.	52
3.2.9. Problemas psicológicos.	53
3.2.10. Manifestaciones orales.	55
3.2.11. Datos de laboratorio.	55

3.3.	Hemofilia B (Enfermedad de Christmas, deficiencia del factor IX).	56
3.4.	Hemofilia C (deficiencia del factor XI).	58
3.5.	Enfermedad de Von Willebrand	58
CAPITULO IV. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO		60
4.1.	Terapia de sustitución de factores.	61
4.2.	Tratamiento domiciliario.	63
4.3.	Tratamiento rehabilitatorio.	65
4.4.	Tratamiento dental.	66
4.5.	Pruebas de laboratorio.	73
4.5.1.	Tiempo de coagulación.	73
4.5.2.	Tiempo de tromboplastina parcial activada.	74
4.5.3.	Tiempo de consumo de protrombina.	74
4.6.	Modalidades terapéuticas.	74
4.7.	Transtornos farmacodependientes.	75
CONCLUSIONES		78
BIBLIOGRAFIA		80

PROLOGO

El odontólogo es responsable ante su paciente por la solución satisfactoria y el tratamiento correcto de las complicaciones que pueda acarrear un procedimiento que él ha iniciado. Por eso al tratar a pacientes hemofílicos es importante conocer todas las alteraciones que rodean a esta enfermedad. El odontólogo puede efectuar cualquier tratamiento en estos pacientes, si se han tomado las medidas necesarias. Es importante que estas medidas el odontólogo las conozca y las aplique durante los tratamientos, dándole una mayor confianza al paciente y para el mismo. Por otra parte hay que conocer los factores de riesgo al tratar a estos pacientes. Siempre hay que considerar riesgo de hepatitis y sus secuelas en pacientes que reciben múltiples transfusiones. La reciente epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha expuesto de forma similar a muchos pacientes con hemofilia grave al VIH. Ante estos pacientes hay que tomar precauciones apropiadas ante la exposición a sangre y líquidos.

INTRODUCCION

Las hemofilias son defectos hereditarios de los factores de la coagulación, con tendencia hemorrágica clínica, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada y tiempo normal de protrombina.

La hemofilia se reconoció por primera vez en los escritos del Talmud durante el siglo II. Se prohibía circuncidar al hermano varón de otro que hubiera sangrado durante la circuncisión. Los escritos judíos de la antigüedad no sólo reconocían a la hemofilia sino también su modo de transmisión de madre a hijo, por lo que esta ley se aplicó sólo a la misma madre; el padre podía diferir. La enfermedad se publicó por primera vez en la literatura médica de 1803 después de que la reconoció Otto, un médico de Filadelfia. No se aplicó el nombre de hemofilia, sin embargo, a estos trastornos hasta 1828, y se atribuye al médico alemán Hopff. En el siglo XIX el diagnóstico de la hemofilia se establecía al demostrar antecedentes familiares positivos y tiempo de sangre total anormal.

En 1947 se reconoció el factor antihemofílico (factor VII, AHF) o AGH. Esto inició una era de investigación activa sobre la naturaleza de la hemofilia

clásica y culminó en el desarrollo de productos terapéuticos eficaces. En 1952 se describió una forma de hemofilia que difería de la clásica. El nuevo factor faltante se llamó componente de tromboplastina plasmática (factor IX, o PTC), y en el mismo año se encontró un caso semejante en Inglaterra. El apellido de la familia era Christmas, y el trastorno se llamó por consecuencia enfermedad de Christmas y también hemofilia B. El factor tromboplástico faltante en este trastorno se llamó antecedente tromboplástico (factor XI, o PTA). El trastorno se conoce en la actualidad como hemofilia C.

La hemofilia A (hemofilia clásica), que se hereda como rasgo recesivo ligado al sexo (transmitida por la mujer y manifiesta en el varón), constituye cerca de 85% de todas las formas de la hemofilia. La hemofilia B (enfermedad de Christmas, o deficiencia del factor IX), que se hereda como rasgo autosómico dominante, y se observa más a menudo en personas judías de ascendencia rusa. Las tres formas de hemofilia ocurren en cerca de uno por cada 10,000 varones recién nacidos, aunque se han observado variaciones regionales.

Algunos autores consideran otro tipo de hemofilia conocida como enfermedad de Von Willebrand, caracterizado por una reducción de la actividad del factor VIII. Sus

relaciones genéticas y bioquímicas con la hemofilia A demuestran que hay implicado un locus genético diferente ya que se hereda con rasgo autosómico dominante.

CAPITULO I. HEMOSTASIA Y COAGULACION DE LA SANGRE.

El término hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre. Siempre que un vaso se corta o desgarrá, se logra hemostasia por diversos mecanismos que incluyen: Espasmo vascular; Formación de un tapón de plaquetas; coagulación de la sangre, y crecimiento de tejido fibroso dentro del coágulo sanguíneo para cerrar permanentemente la abertura creada en el vaso.

1.1. Espasmo vascular

Inmediatamente después que se ha cortado un vaso sanguíneo, la pared del mismo se contrae; esto reduce espontáneamente el flujo de sangre por la rotura vascular. La contracción resulta de reflejos nerviosos probablemente se inicien por impulsos dolorosos nacidos del vaso traumatizado o de tejidos vecinos. Sin embargo, la mayor parte del espasmo probablemente resulte de contracción miógena de los vasos sanguíneos. Este se inicia por lesión directa de la pared vascular, y probablemente origine la transmisión de potenciales de

acción a lo largo de la pared del vaso en varios centímetros y produzca la contracción del mismo. Cuanto mayor el traumatismo que sufre el vaso mayor la intensidad del espasmo . Esto significa que un vaso que sufre un corte neto suele sangrar mucho más que un vaso aplastado. Este espasmo vascular local dura hasta 20 minutos o media hora, tiempo en el cual pueden tener lugar los procesos ulteriores de taponamiento de plaquetas y coagulación de la sangre.

1.2. Formación del tapón de plaquetas

El segundo acontecimiento en la hemostasia es un intento de las plaquetas para taponar el desgarró de los vasos. Las plaquetas son pequeños discos redondos u ovals de 2 micras de diámetro. Son fragmentos de megacariocitos, células muy voluminosas de la serie hematopoyética formadas en la médula ósea. Las plaquetas son productos de rotura de los megacariocitos, células de gran volumen de la serie granulocítica, formada en la médula ósea. Los megacariocitos se desintegran produciendo plaquetas mientras todavía están en la médula ósea y liberan dichas plaquetas es del orden de 200 000 a 400 000 por mm cúbico.

MECANISMO DEL TAPON DE PLAQUETAS: La reparación con

plaquetas de las aberturas vasculares se basa en varias funciones importantes de las propias plaquetas.- cuando entran en contacto con una superficie, como las fibras colágenas de la pared vascular, inmediatamente cambian muchísimo sus características. Empiezan a hincharse; adoptan formas irregulares con muchas prolongaciones irradiando de sus superficies; se vuelven viscosas, de manera que se pegan a las fibras de colágenas, y secretan grandes cantidades de ADP. El ADP, a su vez, actúa sobre las plaquetas vecinas para activarlas, y la adhesividad de estas plaquetas adicionales hace que se adhieran a las plaquetas originalmente activadas. En consecuencia, a nivel de cualquier desgarro de un vaso, la colágena expuesta de los tejidos subendoteliales desencadenan un círculo vicioso de activación de un número creciente de plaquetas; éstas se acumulan para formar un tapón de plaquetas. Es un tapón muy laxo, pero suele bloquear con éxito la pérdida de sangre si la abertura vascular es pequeña. En seguida, durante los procesos siguientes de coagulación de la sangre, se forman hilos de fibrina que unen las plaquetas y se constituye así un tapón firme y no movable.

IMPORTANCIA DE LAS PLAQUETAS: Si el desgarro producido por un vaso es pequeño, el tapón de plaquetas puede impedir la pérdida de sangre por completo; si el desgarro es

grande, además del tapón de plaquetas se necesita que la sangre se coagule para interrumpir la hemorragia. El mecanismo de taponamiento por plaquetas es muy importante para cerrar pequeñas roturas de vasos sanguíneos diminutos que ocurren centenares de veces cada día incluyendo las que se producen a través de las propias células endoteliales. Una persona que tiene pocas plaquetas sufran literalmente centenares de pequeñas hemorragias debajo de la piel y en todos sus tejidos internos, cosa que no ocurre en la persona normal. El mecanismo de taponamiento por plaquetas no ocluye el propio vaso; simplemente los agujeros en el mismo, de manera que el vaso sigue funcionando normalmente. No ocurre así, en general, cuando se produce coagulación de la sangre.

1.3. Coagulación de la sangre

El tercer mecanismo para hemostasia es la formación del coágulo sanguíneo. El coágulo empieza a desarrollarse en plazo de 15 a 20 segundos si el traumatismo de la pared vascular ha sido intenso, en uno a dos minutos si ha sido pequeño. Sustancias activadoras procedentes de la pared vascular traumatizada y de las plaquetas, y proteínas sanguíneas se adhieren a la colágena de pared lesionada,

inician el proceso de coagulación. En plazo de tres a seis minutos después de romperse el vaso, todo el extremo lesionado del mismo queda lleno de un coágulo. Después de 30 minutos a una hora el coágulo se retrae; esto cierra más el vaso. Las plaquetas desempeñan papel importante en esta retracción del coágulo.

ORGANIZACION O DISOLUCION FIBROSA DEL COAGULO SANGUINEO: Una vez formado un coágulo sanguíneo, puede seguir dos caminos diferentes. Puede ser invadido por fibroblastos que más tarde forman tejido conectivo en todo el coágulo; o puede disolverse. El destino usual del coágulo que se forma en un pequeño agujero del vaso sanguíneo es la invasión por fibroblastos, empezando pocas horas después de formarse el coágulo, y la organización completa del coágulo en tejido fibroso en plazo de unos siete a 10 días. Por otra parte, cuando se coagula una masa voluminosa de sangre, como la que ha escapado hacia los tejidos, sustancias especiales del interior de los propios tejidos suelen activar el mecanismo que disuelve la mayor parte del coágulo.

MECANISMO DE COAGULACION DE LA SANGRE: Se han descubierto más de 30 sustancias diferentes que afectan la coagulación de la sangre, presentes en ella y en tejidos; unas estimulan la coagulación y se llaman procoagulantes;

otras inhiben la coagulación y se llaman anticoagulantes. Que la sangre coagule o no coagule depende del equilibrio entre estos dos grupos de sustancias. Normalmente predominan los anticoagulantes, y la sangre sin coagular, pero cuando se rompe un vaso la actividad de los procoagulantes en la zona lesionada es mucho mayor que la de los anticoagulante, y se desarrolla un coágulo.

MECANISMO GENERAL: En primer lugar, se forma una sustancia denominada activador de protrombina en respuesta a la rotura del vaso o la lesión de la propia sangre. En segundo lugar, el activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina. En tercer lugar, la trombina actúa como enzima para convertir el fibrinógeno en hilos de fibrina, que incluyen glóbulos rojos y plasma, para formar su propio coágulo.

CONVERSION DE PROTROMBINA EN TROMBINA: Una vez que se ha formado el activador de protrombina, como consecuencia de la rotura del vaso sanguíneo, o de lesión de las plaquetas en la sangre, convierte la protrombina en trombina, lo cual, a su vez hace que se polimericen moléculas de fibrinógeno en hilos de fibrina en plazo de 10 a 15 segundos. Por tanto el factor que limita el ritmo de coagulación de la sangre puede ser la formación de activador de protrombina y no las reacciones subsiguientes

más allá de este punto.

PROTROMBINA Y TROMBINA: La trombina es una proteína plasmática, una globulina alfa'2 con peso molecular en concentración de aproximadamente 15 mg/100 ml. Es una proteína estable que puede desintegrarse fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la trombina, que tiene peso molecular de 33 700, casi exactamente la mitad de la protrombina. La protrombina se forma continuamente a nivel del hígado y es utilizada también en forma continua en toda la economía para coagular la sangre. Si el hígado no produce protrombina, su concentración en el plasma cae en un plazo de 24 horas hasta demasiado bajos para asegurar una coagulación normal de la sangre. El hígado necesita vitamina K para formar normalmente a la protrombina; así, la falta de vitamina K, o la existencia de una enfermedad del hígado que impida la formación normal de protrombina, muchas veces pueden disminuir su concentración sanguínea hasta valores tan bajos que aparece una tendencia hemorrágica.

CONVERSION DE FIBRINOGENO A FIBRINA; FORMACION DEL COAGULO: El fibrinógeno es una proteína de alto peso molecular (340 00), presente en el plasma en cantidad de 100 a 700 mg/100 ml. El fibrinógeno se produce en el hígado, y las enfermedades hepáticas a veces disminuyen la

cantidad de protrombina. Dado su gran peso molecular, el fibrinógeno normalmente no escapa en cantidad apreciable hacia los líquidos intersticiales; como constituye uno de los factores principales en el proceso de la coagulación, los líquidos intersticiales de ordinario coagulan poco o nada. Sin embargo, cuando la permeabilidad de los capilares se hace anormalmente elevada, el fibrinógeno aparece tanto en los líquidos tisulares como en la linfa en cantidades suficientes para coagularlos de la misma manera que coagulan el plasma y la sangre completa.

ACCION DE LA TROMBINA SOBRE EL FIBRINOGENO PARA PRODUCIR FIBRINA: La trombina es una enzima proteínica con acción proteolítica. Actúa sobre el fibrinógeno suprimiendo dos péptidos de peso molecular bajo de cada molécula de fibrinógeno, y formando moléculas de monómero de fibrina, que tienen la capacidad automática de polimerizarse con otras moléculas de monómero de fibrina se polimerizan en unos segundos, constituyendo largos hilos de fibrina que forman el retículo del coágulo. En las etapas iniciales de esta polimerización, los filamentos de fibrina no están unidos transversalmente entre sí y el coágulo resultante es débil y puede romperse con facilidad. Sin embargo, durante los siguientes minutos ocurre otro proceso más que consolida el retículo de fibrina. Incluye una sustancia

denominada factor estabilizador de la fibrina que se encuentra normalmente en pequeñas cantidades en las globulinas del plasma pero también es liberado de las plaquetas atrapadas en el coágulo. Antes que pueda actuar en los filamentos de fibrina debe ser activado. Por fortuna, la misma trombina que causa la formación de fibrina también activa el factor estabilizante de la fibrina. Posteriormente, esta sustancia activada actúa como enzima para producir uniones covalentes transversales entre los filamentos vecinos de fibrina, contribuyendo así de manera importante a la fuerza tridimensional de la red de fibrina.

COAGULO SANGUINEO: El coágulo sanguíneo está formado por una red de hilos de fibrina dispuestos en todas direcciones, que aprisionan dentro de ella glóbulos sanguíneos, plaquetas y plasma. Los hilos de fibrina se adhieren a las superficies lesionadas de los vasos sanguíneos; así el coágulo sanguíneo se fija a las aberturas e impide la pérdida de sangre.

RETRACCION DEL COAGULO, SUERO: Pocos minutos después de formado el coágulo empieza a retraerse, y suele exprimir la mayor parte del plasma en plazo de 30 a 60 minutos. El plasma eliminado por el coágulo recibe el nombre de suero; todo su fibrinógeno y gran parte de los demás factores de

la coagulación han sido suprimidos; en esto el suero difiere del plasma. Por tanto, el suero no puede coagular por carécer de tales factores. Para la retracción del coágulo es necesario que haya plaquetas. En consecuencia, la falta de retracción indica que el número de plaquetas en la sangre circulante es bajo. Las fotomicrografías electrónicas de las plaquetas en los coágulos de sangre muestran que se fijan a los filamentos de fibrina de tal forma que en realidad unen diferentes filamentos entre sí. Más aún, las plaquetas atrapadas en el coágulo continúan liberando sustancias procoagulantes, una de las cuales es un factor estabilizante de la fibrina que hace más y más uniones transversales entre los filamentos adyacentes de fibrina. Es posible que otros factores de la coagulación de las plaquetas también causen uniones firmes dentro de las redes de fibrina en sí, determinando que se contraigan. cuando el coágulo se retrae, los bordes del vaso sanguíneo desgarrados se reúnen probablemente contribuyendo así la hemostasis total.

CIRCULO VICIOSO DE LA FORMACION DEL COAGULO: Una vez iniciada la coagulación de la sangre, normalmente en unos minutos se extiende a toda la sangre vecina. En otras palabras, el propio coágulo inicia un círculo vicioso, para provocar mayor coagulación. Una de las causas más

importantes de ello es que la acción proteolítica de la trombina le permite actuar sobre varios de los demás factores de coagulación sanguínea, además de fibrinógeno. La trombina tiene acción proteolítica directa sobre la misma protrombina, tendiendo a transformarla en una cantidad mayor todavía de trombina, actúa también sobre algunos factores de la coagulación sanguínea a los que corresponde la formación de activador de protrombina. Una vez alcanzado un valor crítico de trombina, se establece un círculo vicioso que hace que se produzca mayor cantidad de trombina, y la coagulación de la sangre prosigue hasta que interviene algo que interrumpe el fenómeno.

BLOQUEO DEL CRECIMIENTO DEL COAGULO POR EL FLUJO DE LA SANGRE: Cuando se produce un coágulo, el círculo vicioso de la formación continuada de coágulo sólo tiene lugar si la sangre no circula porque el flujo de sangre se lleva la trombina y otros procoagulantes liberados durante el proceso de coagulación, alejándolos tan rápidamente que su concentración no puede aumentar con rapidez suficiente para fomentar una mayor circulación. Así pues, la extensión del coágulo casi siempre se interrumpe cuando entra en contacto con la sangre que está fluyendo a una velocidad mayor de cierto límite. El proceso de coagulación no se va propagando automáticamente hasta que las concentraciones de

procoagulantes se eleven por encima de un valor crítico. A concentraciones mayores, muchas sustancias inhibidoras de la sangre, siguen bloqueando las acciones de los procoagulantes, o destruyéndolos. Además, el sistema reticuloendotelial, en particular el del hígado y médula ósea, suprimen la mayor parte de factores procoagulantes circulantes en plazo de pocos minutos.

INICIACION DE LA COAGULACION: Formación de un activador de protrombina: estos mecanismos pueden ponerse en marcha por traumatismos a los tejidos, traumatismos a la sangre, o contacto de la sangre con sustancias como la colágena fuera del endoteliovascular. En cada caso, llevan a la formación del activador de protrombina, que posteriormente causa la conversión de protrombina en trombina, hay dos formas principales en las que puede formarse el activador de protrombina: 1) por vía extrínseca, que se inicia con el traumatismo de la pared vascular o de los tejidos fuera de los vasos sanguíneos, o 2) por vía intrínseca, que se inicia en la sangre en sí. En ambas vías tiene un papel importante diferentes proteínas del plasma, en especial las beta'globulinas que, junto con los otros factores comentados que participan en el proceso de la coagulación, se denominan factores de la coagulación de la sangre y en su mayor parte son formas inactivas de

enzimas proteolíticas. Cuando son convertidas a las formas activas, sus acciones enzimáticas causan las reacciones sucesivas del proceso de coagulación.

FACTORES DE COAGULACION

SINONIMO

FACTOR I	FIBRINOGENO
FACTOR II	PROTROMBINA
FACTOR III	TROMBOPLASTINA
FACTOR IV	CALCIO
FACTOR V	Proacelerina; Factor lábil; Globulina Ac; Ac-G.
FACTOR VI	NO ASIGNADO
FACTOR VII	Acelerador de la conversión de la protrombina sérica SPCA; convertina; factor estable.

FACTOR VIII	Factor antihemofilico; AFH; globulina antihemofilica; AHG; factor antihemofilico A.
FACTOR IX	Componente de tromboplastina del plasma; PTC; factor factor Christmas; factor antihemofilico B.
FACTOR X	Factor de Stuart; Factor de Stuart- Prower; factor antihemofilico C.
FACTOR XI	Antecedente de tromboplastina del plasma; PTA; Factor antihemofilico C.
FACTOR XII	Factor de Hageman; factor de contacto.
FACTOR XIII	Factor de estabilizador de la fibrina; fibrinasa.

1.3.1. COAGULACION INTRINSECA

La coagulación comienza en el sistema intrínseco con la activación del factor XII quizá por exposición a una superficie "extraña" como el colágeno. Se sugiere que el factor XII, el cual tiene un peso molecular aproximado de 80 000 es absorbido sobre una superficie activadora de cargas negativas espaciadas rígidamente, manifestando por eso su sitio biológicamente activo a través de un cambio de configuración. El factor XIIa resultante parece funcionar como una aminopeptidasa de arginina al activar el factor XI. La función precisa de factor XII in vivo no está clara ya que los individuos que carecen de este factor no tiene anomalía hemostática. Como el producto de la reacción entre el factor XIIa y el factor XI tiene actividad enzimática capaz de activar el factor IX en una reacción dependiente de calcio, se piensa que el proceso incluye la conversión del factor a su forma enzimática, XIa. El factor IX circula como una cadena polipeptídica sencilla con un peso molecular de 54 000. La activación implica el desdoblamiento de un enlace peptídico único para formar la configuración activada de dos cadenas polipeptídicas mantenidas juntas con enlaces de disulfuro. El factor IXa tiene una potente actividad coagulante que puede ser

inhibida por concentraciones bajas de heparina. La deficiencia hereditaria del factor IX, también hemofilia B, es la segunda anomalía hereditaria de la coagulación más común, está ligada al sexo. En la siguiente serie de reacciones, los factores IXa y VIII forman un complejo que lleva a la activación del factor X. El factor VIII, una gluocoproteína con un peso molecular de aproximadamente de 1.2 millones, está compuesta por un número de subunidades similares o tal vez idénticas, mantenidas juntas por enlaces de disulfuro. El factor VIII sirve de proteína reguladora en la conversión del factor X al Xa, quizá por unión óptima del sustrato del factor X para la proteólisis del factor IXa. El factor VIII también puede ser modificado por enzimas proteolíticas como la trombina, y esta modificación aumenta considerablemente su actividad específica. En realidad, bien puede haber un requerimiento absoluto del factor VIII para una modificación parecida a la trombina previa a su participación en la coagulación de la sangre normal. El requerimiento de fosfolípido para esta reacción es suministrada in vivo por las plaquetas como material ligado a la membrana (factor plaquetario). Los individuos con deficiencia hereditaria del factor VIII, denominada hemofilia A, carecen de una proteína funcional requerida para la activación intrínseca del factor X. La

deficiencia del factor VIII es el trastorno de la coagulación hereditario más común e, igual que la deficiencia del factor IX; es transmitido como un defecto ligado al sexo. El factor X es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 55 000. Consiste en una cadena pesada con un peso molecular de 17 000; las dos cadenas son mantenidas juntas por enlaces de bisulfuro. Un péptido de activación con un peso molecular aproximado de 11 000 es desdoblado del extremo del aminoterminal de la cadena pesada durante la reacción de activación catalizada por veneno de víbora de Russell o tripsina. Esto da origen a un nuevo grupo aminoterminal en la cadena pesada del factor Xa y reduce el peso molecular del precursor de 55 000 a 44 000. La cadena pesada da ahora contiene la secuencia del aminoterminal Isoleuceína-Valina-Glicina, la cual es común a la porción aminoterminal de proteasas de la serina como la plasmina, la tripsina y la quimotripsina A. Así, por interferencia, es probable que el mismo enlace en el factor X sea desdoblado durante la coagulación intrínseca por el complejo de los factores IXa y VIII. El factor Xa es una enzima proteolítica que desdobla enlaces péptidos específicos en la protrombina para su conversión en trombina. El factor Xa también manifiesta actividad de proteasas con sustratos sintéticos, la cual es inhibida

por concentraciones altas de diisopropilfosforofluoridato (DPF). Este último inhibidor se une a un residuo de serina específico en la cadena pesada de la molécula. Se conoce la secuencia alrededor de esta serina activa y es idéntica a las que se encuentran en otras proteasa de serina. En la siguiente reacción, el factor Xa, en la presencia de factor V, calcio y fosfolípido, actúa como una "protrombinasa", convirtiendo la protrombina en trombina. En estas reacciones se forma un complejo entre el factor Xa, que funciona como enzima, y el factor V de molécula grande que parece ser una proteína reguladora de enlace. El factor V acelera bastante la actividad de esta proteína. La protrombina, una glucoproteína con una cadena polipeptídica sencilla y un peso molecular aproximado de 70 000 es desdoblada en dos lugares por el factor Xa enzimático y el complejo para formar trombina. La trombina, con un peso molecular aproximado de 39 000, tiene dos cadenas polipeptídicas desiguales unidas por un puente de disulfuro. La cadena A de la trombina contiene 49 aminoácidos y deriva de la porción central de la molécula de protrombina. El centro activo más grande que contiene la cadena B representa el extremo C terminal de la protrombina; tiene una extensa homología de secuencia con las proteasa pancreáticas. La trombina hidroliza los

de arginil-glicina en el fibrinógeno para eliminar fibrinopéptidos. Los fenómenos moleculares que llevan a efecto la modificación por trombina de los factores V y VIII así como el mecanismo de aglutinación plaquetaria inducida por trombina todavía no se conocen.

1.3.2. COAGULACION EXTRINSECA

En el sistema extrínseco un factor derivado del tejido se combina con el factor VII y calcio ionizado para convertir al factor X en factor Xa directamente sin participación de los factores XII, XI, IX y VIII. La formación de trombina procede luego como se describió en el caso del sistema intrínseco. El factor histico está compuesto de residuos lípidos y proteicos. El componente fosfolípido parece proporcionar una superficie de carga adecuada para la formación de complejo de la proteína histica con el factor VII y el calcio, similar a la función del fosfolípido de la membrana plaquetaria en la coagulación intrínseca. El complejo resultante activa el factor X por proteólisis, con el factor VII proporcionando la actividad enzimática (como factor VIIa) y el factor histico sirviendo de catalizador. El factor VII tiene muchas semejanzas bioquímicas con las otras proenzimas de

la coagulación, los factores II, IX y X.

Los sistemas extrínseco e intrínseco son complementarios. La coagulación extrínseca proporciona un mecanismo para la producción rápida de pequeñas cantidades de trombina, la cual convierte los factores V y VIII en formas más reactivas, acelerando, por lo tanto, la coagulación intrínseca. De manera inversa, la lesión de tejido promueve la formación de factor XIIa, la cual aparentemente transforma el factor VII a una forma más activa en el sistema extrínseco. Ambos sistemas son necesarios in vivo, ya que los pacientes con deficiencias de factor aislado en cualquier sistema sangran excesivamente. La participación relativa de cada uno puede depender de la cantidad de tromboplastina histica disponible. La integridad funcional de las vías intrínseca contra la extrínseca puede ser evaluada por pruebas in vitro. En la prueba para la función extrínseca (el tiempo de protrombina), se añaden al plasma tromboplastina histica y calcio. El sistema intrínseco es evaluado por el tiempo de tromboplastina parcial activada en el cual están incluidos calcio, fosfolípido y activador de superficie. Sólo se requieren 10 a 15 segundos para la coagulación por el sistema extrínseco, mientras que la vía intrínseca requiere a 3 a 4 veces el tiempo anterior. Una vez que la

trombina aparece, ambas vías se amplifican.

1.4. FORMACION DE FIBRINA

El paso final de esta serie de reacciones es la conversión proteolítica de fibrinógeno en fibrina. El fibrinógeno, una de las proteínas grandes en el plasma normal con un peso molecular de 330 000, es una glucoproteína compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas alfa (A)₂ beta (B)₂. La trombina hidroliza cuatro enlaces arginil-glicina específicos, desdoblado 3% de la molécula de fibrinógeno en dos pares de fibrinopéptidos A y B, de los extremos aminoterminales de las cadenas alfa y beta respectivamente. El fibrinopéptido A contiene 19 residuos de aminoácidos y es liberado en las primeras etapas de la reacción; el polipéptido B contiene 21 residuos de aminoácidos y es liberado en fases posteriores en la reacción. El péptido B estimula la contracción vascular. Después de la eliminación de fibrinopéptido, los monómeros de fibrina resultantes son sujetos a polimerización espontáneas por enlace de hidrógeno para formar una red de fibrina. Este es un gel libre según lo demuestra su solubilidad (despolimerización) en urea 5 M o ácido monocloroacético al 1%. Un polímero de

fibrina insoluble, resistente, es formado en la presencia de factor estabilizante de la fibrina activada (XIIIa). El factor XIII, con un peso molecular de 350 000, es convertido en una transamidasa activa a causa de la eliminación proteolítica por la trombina de un pequeño péptido de la cadena pesada de esta molécula. En la presencia de calcio ionizado, el factor XIIIa cataliza la formación de enlace péptidico entre la cadena y el grupo gamma de la glutamina de un monómero de fibrina adyacente. Esta reacción ocurre rápidamente entre las cadenas y más lentamente entre las cadenas alfa de diferentes monómeros de fibrina. El número total de ligaduras cruzadas parece ser aproximadamente 6 por molécula de fibrina, 4 de los cuales incluyen las cadenas alfa y dos de las cadenas gamma. La fibrina de ligadura cruzada no sólo es mucho más insoluble que el polímero de fibrina sino también más resistente a la digestión por plasmina.

1.5. PREVENCIÓN DE LA COAGULACION SANGUINEA EN EL SISTEMA VASCULAR NORMAL-ANTICOAGULANTES INTRAVASCULARES

Factores de la superficie endotelial.- Probablemente los dos factores más importantes para evitar la coagulación en el sistema vascular normal sean la lisura del endotelio,

que impide la activación de contacto del sistema de coagulación intrínseca y, en segundo lugar, una capa monomolecular de proteína cargada negativamente absorbida a la superficie interna del endotelio que repele los factores de coagulación en las plaquetas, con lo cual impide la activación de la coagulación. Cuando la pared endotelial es lesionada, se pierde su lisura y su carga eléctrica negativa, lo cual se cree ayuda a activar el factor XII y a poner en marcha la vía intrínseca de la coagulación. Y si el factor XII se encuentra en contacto con la colágena subendotelial, el efecto específico de esta interacción es un iniciador poderoso de la coagulación.

Acción antitrombina de la fibrina y el cofactor antitrombina-heparina: Entre los anticoagulantes más importantes que hay en la sangre en sí se encuentran los que eliminan la trombina de la sangre. Los dos más importantes son los filamentos de fibrina que se forman durante el proceso de coagulación y una globulina alfa llamada antitrombina III o también cofactor antitrombina-heparina. Cuando se está formando un coágulo, del 85 al 90% de la trombina producida (partiendo de la protrombina) es absorbida por los hilos de fibrina que se van produciendo. Esto impide la difusión de la trombina hacia el resto de la sangre y, así, excluye la difusión excesiva del coágulo. La

protrombina que no se reabsorbe a los hilos de fibrina se combina con antitrombina, que por un proceso de fijación bloquea el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno, y luego inactiva la trombina unida durante los siguientes 12 a 20 minutos.

1.6. Heparina

Normalmente, en la sangre hay pequeñas cantidades de heparina, un anticoagulante energético. Es un polisacárido conjugado que se encuentra en el citoplasma de muchas células, incluyendo el citoplasma de animales unicelulares. Por tanto, la heparina probablemente sea producida por células muy diferentes del cuerpo humano, aunque se han encontrado cantidades particularmente elevadas en las células cebadas localizadas en el tejido conectivo pericapilar de toda la economía. Se cree que estas células cebadas secretan continuamente pequeñas cantidades de heparina, y que ésta luego difunde el sistema circulatorio. Las células cebadas basófilas de la sangre, que funcionalmente parecen casi idénticas a las células cebadas, quizá liberen pequeñas cantidades de heparina hacia el plasma. Las células cebadas son extraordinariamente abundantes en el tejido que rodea los capilares del pulmón

y, en menor grado, los del hígado. Se comprende por qué podrían necesitarse grandes cantidades de heparina en estas zonas, ya que los capilares de pulmón e hígado reciben numerosos coágulos embólicos formados cuando la sangre venosa circula lentamente, una producción suficiente de heparina podría evitar el crecimiento ulterior de tales coágulos. La concentración de heparina en la sangre normal, se ha estimado que es hasta de 0.01 mg por 100 ml de sangre. Aunque esta concentración es de 10 a 100 veces menor que la utilizada generalmente en clínica para evitar la coagulación de la sangre, probablemente baste para ayudar a prevenir la coagulación sanguínea en el sistema circulatorio normal, ya que en estado normal sólo forman cantidades muy pequeñas de heparina pueden bastar para evitar la coagulación.

Mecanismo de acción de la heparina: La heparina impide la coagulación de la sangre casi por completo al combinarse con el cofactor antitrombina-heparina, que a su vez permite que este factor se combine con la trombina mil veces más rápido que lo normal. Así, cuando hay un exceso de heparina la trombina se elimina de la sangre circulante casi instantáneamente. Este complejo de heparina y cofactor antitrombina-heparina reacciona en forma similar con varios de los otros factores de la coagulación activos, de las

vías intrínseca y extrínseca, inactivando así sus funciones proteolíticas (y al coagulación de la sangre). Los que se inactivan específicamente de esta manera incluyen las formas activadas de los factores XII, XI, IX y X, que en cada caso disminuyen más el índice de coagulación de la sangre.

1.7. Alfa-macroglobulina

Es una molécula de globulina muy grande con peso molecular de 360 000. Es similar al cofactor antitrombina-heparina porque se combina con los factores proteolíticos de coagulación. Sin embargo, su actividad no es acelerada por la heparina. Su función consiste principalmente en actuar como agente de unión de los factores de coagulación hasta que puedan ser destruidos. Así probablemente tiene un papel importante, incluso en estado normal, para evitar la coagulación de la sangre.

1.8. Lisis de coágulos sanguíneos; plasma

Las proteínas contienen una euglobulina denominada plasminógeno o profibrinolisisina que, una vez activada, se transforma en la plasmina o fibrinolisisina. La plasmina es

un enzima proteolítica parecida a la tripsina, la enzima digestiva más importante de la secreción pancreática. Digiere los anillos de fibrina y también otras sustancias de la sangre vecina, como fibrinógeno, factor V, factor VIII, protrombina y factor XII. Por lo tanto, siempre que se forma plasmina en la sangre puede causar lisis de un coágulo y también destrucción de los factores de coagulación, con lo cual hace que la sangre sea hipocoagulable.

Activación de plasmina y lisis de coágulos: Cuando se forma un coágulo, gran cantidad de plasminógeno se incorpora en el mismo junto con otras proteínas plasmáticas. Sin embargo, no se transforma en plasmina, y no produce lisis del coágulo si no es activado. Por fortuna, los tejidos y la sangre contiene sustancias que pueden activar el plasminógeno en plasmina, incluyendo 1) trombina, 2) factor XII activado; 3) enzimas lisosómicas de tejidos dañados, y 4) factores del endotelio vascular. En plazo de 1 o 2 días después de que se ha escapado la sangre a un tejido, y ha coagulado, estos activadores provocan la formación de plasmina, que, a su vez, disuelve el coágulo. Los coágulos que se producen dentro de los vasos sanguíneos también pueden disolverse, aunque esto ocurre menos frecuentemente que la disolución de los coágulos en los

tejidos. Esto ilustra que también hay sistemas activadores dentro de la propia sangre. Se ha descubierto un activador llamado urocinasa en la orina; se cree que tiene importancia para la lisis de coágulos que se desarrollen en el sistema urinario. Es posible que la urocinasa también intervenga como activador intravascular antes de ser eliminada por los riñones con la orina.

Sistema fibrinolisisina: La lisis de los coágulos sanguíneos permite el aclaramiento lento (en varios días) de la sangre extraña a nivel de los tejidos, y en unos pocos casos también permite la reabertura de vasos coagulados. Por desgracia, es muy raro lograr la reabertura de vasos de gran calibre. Quizá la función importante del sistema fibrinolisisina sea suprimir coágulos muy pequeños de los millones de pequeños vasos periféricos que acabarían por quedar obstruidos si no hubiera algún sistema encargado de su limpieza.

CAPITULO II. GENETICA

La genética es la ciencia de la herencia y la variabilidad, en donde los factores hereditarios en interacción con los factores ambientales, condicionan la transmisión y expresión de las características de los padres a sus hijos.

El interés por conocer el origen de nuestra existencia y los mecanismos por medio de los cuales se transmiten las características hereditarias de una generación a otra es tan antiguo como la propia humanidad. Los investigadores a través de los años, han emitido múltiples teorías que tratan de dar una explicación al hecho de que los hijos posean características físicas y psicológicas similares a las de sus progenitores. Hubo necesidad de que transcurrieran muchos siglos para que naciera Juan Gregorio Mendel, genial monje moravo quien con su acucioso espíritu de investigación, realizó experimentos con plantas de chícharos, cruzando líneas puras que diferían en una o más características y observando los resultados de los entrecruzamientos en por lo menos dos generaciones siguientes. Estos trabajos lo condujeron a emitir en 1865 las famosas leyes de Mendel, que en su época no fueron

reconocidas. Tuvieron que transcurrir 35 años para que al finalizar el siglo XIX, tres científicos: Hugo de Vries en Holanda, Tschermak en Austria y Correns en Alemania, de manera independiente y simultánea, redescubrieron las leyes de Mendel. Las leyes de Mendel continúan vigentes. Explican la transmisión de los caracteres hereditarios y se describen a continuación:

1. Ley de la herencia de la unidad.- Hasta antes de Mendel, se consideraba que los caracteres de los progenitores se mezclaban. Mendel afirmó que en la herencia "no hay mezcla". Una característica hereditaria puede transmitirse a un miembro de la siguiente generación, pero no manifestarse. Esa misma característica puede seguirse transmitiendo en los miembros de generaciones subsecuentes, y al encontrar su momento propicio (genético y/o ambiental), se manifestará sin haber sufrido ningún cambio.

2. La ley de la segregación.- Los dos miembros de un par individual de genes nunca se encuentran en un mismo gameto, sino que se separan y surten a gametos diferentes. Los genes se encuentran contenidos en los cromosomas homólogos (un cromosoma proviene de papá y otro de mamá). Durante la gametogénesis, el espermatozoide y el óvulo, reciben al azar cromosomas con genes portadores de características tanto paternas como maternas. En el caso de un varón,

durante la espermatogénesis, por cada espermatocito secundario se forman dos espermatozoides. Es decir, en condiciones normales, una vez que un gen contenido en un cromosoma proveniente de su papá decide surtir a un espermatozoide, ya no es posible que se encuentre en el otro gameto, sino que a éste lo surtirá el cromosoma restante proveniente de su mamá. Lo mismo ocurre en la ovogénesis.

3. Ley del surtido independiente.- Los miembros de diferentes pares de genes surten a los gametos independientemente unos de otros. Si se tienen los cromosomas arreglados en 23 pares de cromosomas homólogos, una vez que un miembro de un par decide surtir a un gameto y proviene del papá, no necesariamente todos los cromosomas paternos de los 23 pares surtirán al mismo gameto, sino que el surtido será al azar. De tal manera que durante la fecundación el huevo o cigoto recibe, a través de cada uno de los gametos, un set de genes maternos y otro de genes paternos que se recombinan para dar lugar a un organismo genéticamente específico, que llevará características en cantidad y calidad variable de ambos progenitores, las cuales, a su vez, provienen de sus respectivos padres; es decir de los abuelos del producto contenido.

2.1. HERENCIA MONOFACTOIAL

La herencia monofactorial sigue los lineamientos de Mendel, también se le conoce como herencia Mendeliana. En este tipo de herencia, existe solo un factor etiológico responsable de la transmisión de una determinada característica ya sea fisiológica o patológica. Este único factor puede ser un gen o un par de genes, que situados en cualesquiera de los 46 cromosomas de un individuo, determinan la expresión de un rasgo normal o anormal. La herencia monofactorial, de acuerdo a la situación y carácter del gen o par de genes de estudio, se clasifica de la siguiente manera:

- a) Herencia autosómica dominante.
- b) Herencia autosómica recesiva.
- c) Herencia autosómica con limitación sexual.
- d) Herencia dominante ligada al cromosoma X.
- e) Herencia recesiva ligada al cromosoma Y.
- f) Herencia ligada al cromosoma Y.

Si el gen responsable de determinada característica se encuentra localizado en un autosoma, se habla de herencia autosómica. Si el gen se encuentra localizado en un cromosoma "X", se habla de herencia ligada al cromosoma "X". Si el gen tiene se localiza en el cromosoma "Y", se

habla de herencia ligada al cromosoma "Y". Si el gen tiene carácter dominante (requiere una sola dosis para su expresión) se habla de herencia dominante y si el gen tiene carácter recesivo (requiere de doble dosis para su manifestación) se habla de herencia recesiva.

El pleiotropismo (es el efecto múltiple de un gen mutante. El término pleiotropia se debe a Plate, quié lo acuño en 1910. En 1973, Opitz y Herrman, hacen referencia del efecto múltiple de un cromosoma mutante, al efecto múltiple del factor poligénico en la herencia multifactorial y al efecto múltiple de un teratógeno), la heterogeneidad (situación en donde entidades clínicas producidas por diferentes genotipos, tienen un fenotipo prácticamente similar), la penetrancia reducida (es la frecuencia de presentación de un gen en la población general. Si el gen se expresa aunque sea ligeramente, se dice que el gen tiene penetrancia. Cuando el gen se transmite pero no se expresa, se dice que no tiene penetrancia), son la base de la genética, que permiten explicar algunas alteraciones que se apartan de los mecanismos usuales de transmisión, para ciertas características hereditarias que habitualmente siguen los alineamientos de Mendel. Enseguida se describirán los patrones de transmisión que se incluyen en la herencia

monofactorial que están relacionadas con la hemofilia. La herencia autosómica dominante que se observa en la hemofilia "C" y en el Síndrome de Von Willebrand. En la hemofilia "A" y en la hemofilia "B" se observa la herencia recesiva ligada al cromosoma "X".

2.2. HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

En la herencia autosómica dominante (H.A.D.) el carácter fisiológico o patológico se transmite de padre o madre "no necesariamente afectados, existiendo en cada embarazo el 50% de probabilidades de que se transmita a los hijos, independientemente del sexo de los mismos.

Lo anterior se cumple sólo cuando uno de los progenitores es portador heterocigoto (en una sola dosis) del gen responsable de una característica fisiológica o patológica que se transmite a través de la herencia autosómica dominante. El gen se transmite sin saltar generaciones, apareciendo en cada una de ellas siguiendo un patrón vertical. Las personas no afectadas no transmiten el gen a sus hijos excepto cuando existe una neomutación. Cuando ambos padres son portadores heterocigotos de un gen que se transmite por H.A.D., por ejemplo el gen causal de acondroplasia, existirá en un 75% de riesgo que nazca un

hijo o hija portador del gen en estudio. Existirá 25% de riesgo de que nazca un hijo o hija con genotipo homocigoto para el gen de acondroplasia, 50% de riesgo que nazca un hijo o hija con genotipo heterocigoto para dicho gen, y 25% probabilidades de nazca un hijo o hija con genotipo homocigoto normal.

Cuando se tiene un individuo con una patología producida por un gen que se transmite a través de H.A.D., es posible descartar en ella homocidad para el gen mutante, porque se considera que la mayor parte de los homocigotos no son viables más allá de la vida intrauterina; es decir, el gen mutante en doble dosis no permite la viabilidad del producto. De tal manera que cuando una pareja, uno de los cónyuges manifiesta el gen, se deducirá "a priori" que es heterocigoto (cuando los dos alelos que provienen de cada uno de los progenitores, son diferentes en el par de cromosomas homólogos), para dicho gen patológico. Cuando los homocigotos (cuando los dos alelos que provienen de cada uno de los progenitores, son iguales. La mayoría de los caracteres hereditarios dependen de la acción de un par de genes. Si los dos genes son idénticos, se hablará de un individuo homocigoto; en tanto si son diferentes será considerado heterocigoto), logran llevar a la postnatal, es probable que manifiesten el gen con mayor severidad que los

heterocigotos. Para que un individuo sea homocigoto para un gen con carácter dominante, se requiere que ambos progenitores sean heterocigotos, y el apareamiento de dos personas afectadas por el mismo gen patológico es estadísticamente poco probable. Al definir a la herencia autosómica dominante, como aquel tipo de herencia en que se transmite el carácter hereditario de padre o madre "no necesariamente" afectados, significa que en ocasiones ninguno de los padres muestra el efecto del gen que en el hijo se está expresando. Si el hijo es portador de un gen patológico, supuestamente lo debe haber recibido de uno de los progenitores; sin embargo, en algunas ocasiones los padres son aparentemente normales y conciben a un hijo con una anomalía que se transmite por este mecanismo.

2.3 HERENCIA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA "X"

En la herencia recesiva ligada al cromosoma "X" (H.R.L.X.), la madre portadora heterocigota de un gen mutante, al casarse con un hombre sano, tendrá en cada embarazo 25% de riesgo de concebir un hijo sano, 25% de riesgo de concebir una hija portadora sana, 25% de riesgo de concebir un hijo afectado y 25% de riesgo de concebir una hija sana no portadora.

El padre afectado hará portadoras a todas sus hijas, mientras que sus hijos varones serán normales; ya que el padre siempre proporciona a sus hijas un cromosoma "X", que en este caso es portador de un gen anormal; en cambio a sus hijos varones les da el cromosoma "Y" que no lleva el gen mutante. Cuando una mujer portadora heterocigota de un gen patológico se casa con un hombre afectado (hemicigoto: cualquiera de los genes asentados en el único cromosoma "X" del varón), tendrá en cada embarazo 25% de concebir una hija sana, 25% hija afectada, 25% hijo normal y 25% de riesgo de tener un hijo afectado. El ejemplo clásico de un padecimiento por H.R.L.X., es la hemofilia, conocida como una enfermedad real o de individuos de "sangre azul", ya que la familia más famosa que sufrió esta enfermedad fue la reina Victoria, aparentemente sufrió una mutación que produjo el gen recesivo ligado al cromosoma "X", el cual transmitió a su hija, que fue portadora sana en virtud de llevar otro cromosoma "X" normal procedente de su mamá, que la protegía del efecto nocivo del gen "X" paterno. El gen para la hemofilia de Victoria fue transmitido a tres de sus ocho hijos. Sólo su hijo Leopoldo fue afectado por la enfermedad, sus hermanas Beatriz y Alicia fueron portadoras sanas pero transmisoras del gen.

CAPITULO III. HEMOFILIA.

3.1. HEMOFILIA "A" (HEMOFILIA CLASICA, DEFICIENCIA DEL FACTOR VIII)

La hemofilia A era, hasta hace poco tiempo, el único trastorno por deficiencia de factor VIII (globulina antihemofílica) que se conocía. Posteriormente se ha comprobado que la realidad es más compleja y ya no se considera al factor VIII como única proteína, sino como un complejo de proteínas que se afectan de modo distinto en la hemofilia y en la enfermedad de Von Willebrand. Con objeto de comprender y apreciar las diferencias entre la hemofilia A y la enfermedad de Von Willebrand, es necesario estar familiarizado con la molécula del factor VIII; existe por lo menos tres funciones definidas que pueden atribuirse al complejo macromolecular del factor VIII. La actividad procoagulante de este factor se mide en el sistema de investigación de tiempo parcial de tromoplastina (PTT) o en la prueba del factor VIII derivado específicamente del PTT. Esta función se señala como VIII:C, y es anormal en caso de hemofilia A. Esta porción procoagulante pequeña está fija a una porción de mayor tamaño del complejo del factor VIII.

Esta porción se designa como factor VIII:Ag. Una porción unida al aparte inmunológica de mayor tamaño de la proteína es el llamado "factor Von Willebrand", que se designa como factor VIII:vW, o cofactor ristocetina, factor VIII:R. Se puede encontrar fijo en la superficie plaquetaria del sujeto normal, pero no en el paciente de la enfermedad de Von Willebrand. Además, en condiciones normales, circula acompañado de la porción procoagulante. Al factor VIII:vW se deben la integridad vascular y la función plaquetaria normal, y desempeña una función de primer orden en la interacción entre plaquetas y endotelio. Las técnicas ideadas para identificación inmunológica del factor VIII han permitido descubrir a los portadores de hemofilia A. El análisis de diferenciación y la comparación de la actividad del factor VIII funcional contra la actividad inmunológica en una mujer particular, permiten identificar el estado de portador con una precisión mayor de 80%. Se emplean también pruebas inmunológicas para definir al paciente raro de enfermedad de Von Willebrand que tiene también actividad procoagulante extremadamente baja de factor VIII. Esto permite establecer el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Von Willebrand y hemofilia A. En esta última habra VIII:Ag normal y estará disminuido el VIII:C.

3.2. CUADRO CLINICO

El cuadro clínico de hemofilia A se caracteriza por hemorragia tisular profunda, primordialmente intraarticular, intramuscular e intracerebral. La enfermedad suele diagnosticarse al principio de la infancia, y puede ocurrir en esta época hemorragia intraarticular causada por el gateo del niño. Las hemorragias intraarticulares pueden producir por último hemartrosis invalidantes. Algunos casos se diagnostican durante la circuncisión o la amigdalectomía, operaciones que se caracterizan por aparición de hemorragia súbita. En general, la hemorragia A existe en tres formas (grave, moderada y leve), y la evolución clínica se correlaciona bastante bien con las concentraciones de factor VIII funcional.

Los hemofílicos graves tienen entre 0 y 5% de factor VIII (factor VIII:C). Estos sujetos sufren hemorragias intramusculares, intraarticulares y, a veces, intracerebrales espontáneas. Por lo general no se requiere traumatismo para que se inicie el fenómeno. La hemorragia profusa sobreviene a causa de un traumatismo u operaciones menores. Los hemofílicos moderados tienen 5 a 10% de factor VIII funcional. En ellos puede ocurrir también hemorragias intraarticulares, intramusculares y, a veces,

intracerebrales espontáneas, pero menos a menudo que en los pacientes de problema grave. La mayor parte de las hemorragias se producen en caso de traumatismo u operación quirúrgica. Los hemofílicos leves tienen 10 a 25% de factor VIII funcional. Es raro que estos sujetos sufran hemorragia espontánea, pero pueden sangrar con profusión cuando se someten a traumatismos u operaciones quirúrgicas.

3.2.1. PROBLEMAS MUSCULOESQUELETICOS

Las hemartrosis espontáneas (acumulación de sangre extravasada en una articulación o en su cavidad sinovial), y las hemorragias que se presentan en músculo y tejidos blandos se reconocen desde hace tiempo como manifestaciones clínicas importantes de la hemofilia severa y como la principal causa de morbilidad e invalidez asociada con la misma. Casi todas las personas con hemofilias severas presentan hemartrosis de repetición y las tres cuartas partes de los hemofílicos presentan problemas musculoesqueléticos con incapacidad de diversos grados e invalidez.

3.2.2. HEMORRAGIA INTRAARTICULAR

La hemorragia intraarticular es la complicación incapacitante más común de la hemofilia. Las formas recurrentes, dan como resultado artropatía progresiva e incapacitante. La articulación más frecuente afectada es la de la rodilla, seguida de la del codo, tobillo, hombro y cadera en orden decreciente de frecuencia. Las articulaciones de hombro y cadera parecen ser menos susceptibles debido a su construcción esferoidal con una gran superficie articular que esta menos dispuesta a lesionarse. La patogenia de la artropatía hemofílica empieza con una reacción sinovial precoz a la hemorragia intraarticular que se caracteriza histológicamente por una respuesta inflamatoria, depósito de hemosiderina (pigmento amarillo oscuro que contiene hierro, producto de descomposición de la hemoglobina que se encuentra en los focos hemorrágicos), y proliferación fibrovascular. Después de varias hemorragias intraarticulares, la membrana sinovial se vuelve hiperplástica, muy similar a la de los niños con artritis reumatoide. Posteriormente la sinovial empieza a atacar el cartilago articular con la formación de pannus (tejido de granulación proveniente de la sinovial que recubre la superficie articular). Además puede

encontrarse altas concentraciones de enzimas hidrolíticas en el líquido y tejidos sinoviales de pacientes con artropatía crónica y éstas contribuyen a la respuesta inflamatoria y a la subsiguiente destrucción de cartílago y hueso.

3.2.3. FRACTURA Y LUXACIONES

El 68% de los pacientes con hemofilia grave, el 27.2% con hemofilia moderada y el 4.6% con hemofilia leve son tratados por fracturas. Una tercera parte de las fracturas se presentan cerca de codo y rodilla que son, las articulaciones más comunmente afectadas en los pacientes hemofílicos. Estas fracturas, a menos que sean tratadas desde un principio con niveles apropiados de factor, pueden progresar a pseudotumores.

3.2.4. HEMORRAGIA INTRAMUSCULAR

Los niños activos, con deficiencia grave o moderada de factor, no solo desarrollan hemorragias intramuscular traumáticas, sino también hemorragias aparentemente espontáneas. Cuando se produce un hemorragia dentro de un músculo, éste aumenta de volumen dentro de su cubierta

miofacial relativamente inelástica lo cual compromete la circulación y las células musculares sufren necrosis isquémica, condición que se conoce como Síndrome del Compartimiento Cerrado. Al aumentar el volumen del músculo, la longitud de reposo disminuye, y la articulación adquiere una posición anormal. Si la hemorragia ha sido lo suficientemente grave como para causar necrosis muscular, la recuperación puede ocurrir de diferentes maneras. Más frecuentemente, al disminuir el edema, el músculo necrosado es sustituido por tejido fibroso y la articulación se mantienen posición anormal. La otra forma de recuperación es el encapsulamiento del hematoma antes de que sea reabsorbido lo cual produce un pseudoquistes. Los sitios más frecuentes en los cuales se produce Síndrome del Compartimiento Cerrado son: cara radial del antebrazo y muñeca, compartimientos palmares profundos de la mano, en el compartimiento tibial anterior y en los compartimientos tibiales posteriores. Las hemorragias intramusculares o subcutáneas sin límites fasciales, pueden extenderse ampliamente y producir una pérdida significativa de volumen sanguíneo. Las localizaciones más frecuentes de las hemorragias intramusculares son:

A) Hemorragia del psoas.- Este músculo se origina en las apofisis transversas de las vértebras lumbares, pasa por la

articulación de la cadera y se inserta en el trocánter menor. El nervio femoral se encuentra cerca de la fascia anterior. Cuando el psoas aumenta de volumen por una hemorragia, la cadera se mantiene en flexión y el dolor es referido a la articulación de la cadera lo cual puede confundirse con una hermatosis, y si es del lado derecho, con una apendicitis. Debe evaluarse siempre en estos casos la función del nervio femoral.

B) Hemorragia en gemelos.- Esta hemorragia ocasiona que el tobillo se mantenga en flexión plantar. El niño es incapaz de dorsiflexionar el pie por dolor. Puede presentarse una contractura permanente en equino que requiere intervención quirúrgica.

3.2.5. PROBLEMAS NEUROLÓGICOS

Las complicaciones neurológicas que se presentan en personas con trastornos hereditarios de la coagulación pueden variar en cuanto a la gravedad, dependiendo de la localización de la hemorragia, la rapidez con que se desarrolla y la eficiencia con que se administre el tratamiento. A diferencia de una persona hemostáticamente normal, en la cual la hemorragia inducida por un traumatismo guarda relación directa con la gravedad y la

localización de la lesión, el hemofílico puede sufrir un traumatismo mínimo y con solo la más ligera alteración en la integridad de un vaso sanguíneo, sufre complicaciones incapacitantes ó que ponen en peligro la vida. Esto es particularmente cierto en los casos en que la hemorragia se presenta en espacios cerrados, tales como el cráneo y la columna vertebral. De este modo, el efecto de la hemorragia sobre los componentes del sistema nervioso central puede ser fatal, o si no, cabe esperar que produzca una seria afección funcional en personas que a menudo se encuentran físicamente limitadas por hemartrosis y hemorragias intramusculares recurrentes.

3.2.8. HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La hemorragia a nivel de sistema nervioso central es la causa principal de muerte en los hemofílicos. Estadísticamente recientes en los últimos 10 años indican que le 25-30% de las muertes en hemofílicos están causadas por hemorragia intracraneal. Las hemorragias intraparenquimatosas tiene un mal pronóstico, siendo la mortalidad del 64%. Las hemorragias subdurales ó subaracnoideas tienen un 14% de mortalidad. Parece existir una relación entre la severidad de la hemofilia y la

probabilidad que presente hemorragia intracraneal. Se sugiere que los niños con hemofilia B tienen mayor probabilidad de presentar hemorragias recurrentes. La edad promedio en la que se presenta con mayor frecuencia la hemorragia intracraneal es de 14 a 16 años, tal vez debido a los traumatismos a los que estos niños están expuestos en la vida diaria. Los síntomas más frecuentes son cefalea, vómito, crisis convulsivas, letargia, irritabilidad, obnubilación (visión borrosa) y coma.

3.2.7. HEMORRAGIA INTRAESPINAL

Es de presentación poco frecuente entre la población general y en el hemofílico es mucho menos frecuente que la hemorragia intracraneal. Se han reportado desde 1850 hasta 1974 únicamente 12 casos. El traumatismo es una causa solo en una tercera parte de los casos y los hematomas extramedulares comprenden el 75%, siendo el 25% para los intramedulares. El síntoma principal es el dolor intenso en la espalda seguido de alteraciones de la sensibilidad en las extremidades y de paresia.

3.2.8. LESIONES DE NERVIOS PERIFERICOS

La hemorragia que afecta nervios periféricos es más frecuente de lo que se renoce, ya que en muchos pacientes los efectos del déficit neurológico quedan enmascaradas por atrofia muscular, arreflexia y contracturas secundarias a hemartrosis intramusculares recurrentes. Hasta un 20% de los pacientes presentan lesiones de nervios periféricos. La lesión del nervio femoral es la más frecuente, seguida del mediano y cubital. Estas lesiones son debidas a la compresión externa secundaria a hemorragia intramuscular. En las lesiones del nervio femoral, existe al principio alteración de la sensibilidad en la cara anterior del muslo que luego se extiende a toda la región cutánea inervada por el mismo. Además se presenta parálisis del cuádriceps con abolición del reflejo rotuliano. Las lesiones del nervio ciático van asociadas a hemorragia en glúteo. La hemorragia en pantorrilla ó compartimiento anterior de la pierna puede producir lesión de los nervios tibial ó peroneo respectivamente. Las lesiones de los nervios mediano y cubital van asociadas a hemorragia masiva en los músculos flexores del antebrazo con contractura de Volkmann como complicación ó hemartrosis alrededor del codo o muñeca.

3.2.9. PROBLEMAS PSICOLÓGICOS

Las influencias físicas directa de la enfermedad sobre las capacidades del niño para adaptarse y madurar suelen ser evidentes. El niño hemofílico que ha sufrido daño cerebral, por ejemplo, puede tener capacidades intelectuales disminuidas. El hemofílico grave con daño articular resultará afectado en sus capacidades para hacer uso de su actividad motora normal en la consecución de su educación, vocación y relaciones sociales. Tales limitaciones requieren diferentes mecanismos de adaptación. Las tensiones emocionales asociadas con la enfermedad que incide sobre el hemofílico son frecuentemente intensas. La hemorragia, el dolor, la inmovilización y las frecuentes separaciones de la familia son sucesos corrientes al principio de la vida del niño hemofílico y afectan su desarrollo psicosocial. El miedo al dolor y a la hemorragia pueden impedir considerablemente una útil afirmación y exploración en las actividades físicas. El impulso normal hacia la obtención de la independencia y de la autonomía tienen la oposición de las gratificaciones menos evidentes de la pasividad y de ser cuidado por los otros. Las ausencias, impuestas por la enfermedad, de las actividades normales producen aislamiento social que impide el

desarrollo. Tal aislamiento es intensificado por la tendencia de los compañeros y de otras personas importantes, como los profesores, a tratar al hemofílico como diferente e imperfecto. La sensación del propio niño de sentirse imperfecto y vulnerable es incrementada por la excesiva protección por parte de uno de los padres escasamente instruidos y con un excesivo complejo de culpabilidad. En un revisión de 70 casos, Meyer observó una frecuente sensación de constituir una carga y tensión para la familia. El impacto sobre la familia al saber que tienen un hijo anormal es a menudo grave. Además la carga financiera suele ser abrumadora. A menudo se ven forzados a observar cómo su hijo es dejado atrás en diferentes formas por sus compañeros sanos. Pero al mismo tiempo son urgidos de educarle los más normalmente posible. Se espera de ellos que abandonen sus controles y la asistencia especial de su hijo a una edad apropiada para que éste se desarrolle independientemente. Debe procurarse que los hermanos sanos no sean desalentados ya que éstos a menudo experimentan una falta de afecto de los padres debido a la cantidad de cuidados que se le proporcionan a su hermano enfermo.

3.2.10. MANIFESTACIONES ORALES

La presentación oral más frecuente son las hemorragias episódicas prolongadas, espontáneas o traumáticas. Las hemorragias de nariz, boca y labios pueden ser graves. La hemartrosis, que conduce a anquilosis y erosión de la superficie articular, es incapacitante y dolorosa. Puede producirse, aunque es rara, hemartrosis de la articulación temporomandibular. Los seudotumores de hemofilia son una manifestación oral poco frecuente. Los seudotumores de hemofilia son inflamaciones quísticas progresivas producidas por hemorragias recurrentes, que pueden acompañarse de signos radiológicos de afectación ósea. El único síntoma al principio puede ser el dolor. El diagnóstico precoz puede hacerse a menudo con la tomografía axial computarizada. El tratamiento consiste en el curetaje de la lesión, tras la reposición de factores adecuada.

3.2.11. DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la hemofilia es muy evidente. El TTP es prolongado, y las determinaciones de factores específicos confirman el diagnóstico. Los niveles de Villag, los niveles de Villrcof y el tiempo de sangría son

normales, pero sobre todo en la enfermedad leve, estos parámetros deben valorarse desde el principio para evitar que pase inadvertida una enfermedad grave de Von Willebrand.

3.3. HEMOFILIA B (enfermedad de Christmas, deficiencia de factor IX)

La hemofilia B o enfermedad de Christmas es un trastorno sanguíneo hereditario, caracterizado por el déficit del factor IX funcional. Al igual que en la hemofilia A, el gen que codifica el factor IX se encuentra en el cromosoma X, lo que convierte en una enfermedad ligada al sexo. En esta función falta la función coagulante del factor IX es una glucoproteína mucho más pequeña que el factor VIII.

Las manifestaciones clínicas de deficiencia del factor IX son semejantes a las observadas en el caso de la hemofilia A. Ocurren por lo general hemorragias intraarticulares e intramusculares durante la lactancia. La enfermedad, al igual que la hemofilia "A", se puede manifestar en formas grave, moderada y leve, y los pacientes afectados de la última manera experimentan pocas hemorragias espontáneas en el peor de los casos; sin embargo, puede ocurrir hemorragia grave en caso de

traumatismo u operación quirúrgica. Debe sospecharse deficiencia de factor IX en caso de antecedentes hemorrágicos positivos, tiempo de tromboplastina parcial activada anormal y tiempo de protrombina normal.

DATOS DE LABORATORIO.- El diagnóstico del déficit del factor IX es muy evidente. El TTP está prolongado, el TP y tiempo de sangría son normales y los análisis de factores específicos confirman el diagnóstico. El desarrollo de análisis de DNA ha hecho posible actualmente la detención de portadores y el diagnóstico prenatal en la mayoría de los familiares.

CURSO Y TRATAMIENTO.- Los principios de tratamiento de la hemofilia B son básicamente los mismos de la hemofilia A. Se dispone de una gran variedad de productos sanguíneos liofilizados para el reemplazamiento del factor IX y la terapéutica domiciliaria es la clave principal del tratamiento de pacientes con enfermedad grave. Para calcular un régimen de infusión, el médico debe recordar que la vida media del factor IX es más larga que la del factor VIII, siendo de aproximadamente de 24 horas. El DDAVP no es una alternativa útil en estos pacientes.

3.4. HEMOFILIA C (deficiencia del factor XI)

La hemofilia C se hereda como rasgo autosómico dominante, y se puede expresar tanto en varones como en mujeres. Además, su evolución clínica puede ser muy variable, pues algunos pacientes no experimentan hemorragia y otros sufren hemorragia profusa. En realidad se observa que muchos pacientes cambian su evolución clínica, pues lo que sangran mucho dejan de hacerlo, y viceversa; esto puede guardar relación o no con cualquier cambio de las concentraciones del factor XI. No siempre la hemofilia C se manifiesta al principio de la infancia, y a menudo lo hace durante la vida adulta. Es poco lo que se sabe sobre la fisiología de la hemofilia C. No se cuenta con datos que indiquen que los individuos que sufren esta enfermedad tengan una falta absoluta de factor XI o un factor XI disfuncional circulante. El tratamiento de la hemorragia clínicamente importante es la administración intravenosa de plasma. Suele bastar con una dosis de 10 ml/kg para controlar la hemorragia.

3.5. SÍNDROME DE VON WILLEBRAND

El síndrome de Von Willebrand es un trastorno

hemorrágico que se hereda con rasgo autosómico dominante. Es un defecto de una proteína plasmática que se encuentra en el factor VIII de peso molecular elevado o factor de Von Willebrand (factor VIII:vW). La hemorragia típica es la epistaxis, que suele iniciarse al principio de la infancia. Además de que los pacientes manifiesten aparición de equimosis con facilidad y de manera espontánea y hemorragia leve a moderada por las mucosas, incluso hiperhemorragia lo mismo que la hemorragia gastrointestinal y genitourinaria. De manera típica, la gravedad de la hemorragia disminuye con el paso de la edad. Por tanto el síndrome evoluciona clínicamente como un defecto vascular y de la función plaquetaria más que como un defecto estricto de una proteína plasmática, como ocurre en las hemofilias.

El tratamiento es la administración intravenosa de crioprecipitado, que es rico en factor de Von Willebrand, dosis entre 30 y 50 U/kg en episodios de hemorragia grave. En pacientes con enfermedad leve sometidos a tratamiento dental, el uso de EACA junto con crioprecipitado, puede reducir la hemorragia preoperatoria.

CAPITULO IV. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La introducción de concentrados de factores de la coagulación plasmática ha cambiado de forma radical el tratamiento de los pacientes hemofílicos en los últimos 10 años, y ha introducido un notable cambio en la calidad de vida y probablemente en la longevidad de estos pacientes. La disponibilidad de crioprecipitados y de concentrados de factores ha hecho rutinario el tratamiento ambulatorio de los episodios hemorrágicos, habiendo hecho posible la infusión o autoinfusión en casa para muchos pacientes en otros países. La hospitalización para tratamiento en régimen de internado es rara y los procedimientos quirúrgicos, así como las técnicas ortopédicas son fáciles de llevar a cabo. El tratamiento ambulatorio precoz de los episodios hemorrágicos ha reducido la cantidad de deformidades. Los programas de rehabilitación agresivos y la reconstrucción quirúrgica han corregido y prevenido deformidades e invalidez. Sin embargo, aún se presentan complicaciones de las múltiples transfusiones como la hepatitis B, el sida, amiloidosis y el desarrollo de inhibidores de factores específicos. Se ha observado que estos inhibidores se presentan en el 15% de los pacientes

con hemofilia A y en 2.5% de pacientes con hemofilia B. Estos inhibidores pueden ser transitorios desapareciendo en 6 semanas, pero pueden reaparecer manifestando una elevación con una nueva exposición al factor.

4.1. TERAPIA DE SUSTITUCION DE FACTORES

La hemostasia se consigue de forma óptima mediante la sustitución de la actividad de factor de la coagulación ausente. La terapia de sustitución está disponible en 2 formas: húmeda y seca. Dentro de la forma húmeda se encuentra el plasma fresco congelado y el crioprecipitado, y entre los secos los concentrados y crioprecipitados liofilizados.

El plasma fresco congelado tiene la totalidad de los factores de la coagulación en aproximadamente una unidad de factor de coagulación por mililitro, pudiéndose utilizarse cuando solo hay necesidad de proporcionar pequeñas cantidades del factor. Su empleo es limitado debido al volumen ya que solo puede aplicarse sin riesgo una sola dosis de 10-15 ml/kg con un aumento del 20-30% de actividad del factor. Se utiliza en pacientes con deficiencias del factor VIII Y IX que presentan una forma leve y son tratados infrecuentemente. Este plasma es obtenido a partir

de unidades donantes individuales y por lo tanto lleva menor riesgo de hepatitis o sida que los concentrados de diversas procedencias.

El crioprecipitado, la proteína que precipita en plasma fresco congelado calentado a 4 grados centígrados, es rico en factor VIII y fibrinógeno. Es fácil de preparar y de bajo costo. Unidades individuales pueden concentrar el factor VIII aproximadamente 10 veces en 10cc de plasma y se puede aislar del 30-60% del factor VIII. También lleva menos riesgo de producir hepatitis o sida ya que procede de un solo donante. La administración de este pequeño volumen disminuye la posibilidad de sobrecarga circulatoria y proporciona mayor cantidad de sustancia terapéutica. Se utiliza con mayor frecuencia en la hemofilia A.

Los concentrados de las proteínas de factor VIII son preparados a partir de crioprecipitados, pueden ser almacenados a 4 grados centígrados en el refrigerador y reconstruidos con agua estéril calentada a temperatura corporal. Los concentrados más altamente purificados con concentraciones bajas de fibrinógeno son deseables para una intervención quirúrgica ó para un paciente sometido a altas dosis por un período prolongado de tiempo. El coágulo de la dosis es sencillo. El peligro de hepatitis o sida sigue siendo un problema aún cuando se investiguen a los

donantes.

Los concentrados liofilizados de factores II, VII, IX y X son utilizados ante todo para el tratamiento de la deficiencia de factor IX. Tiene ventajas y desventajas similares a las de los concentrados de factor VIII aunque poseen mayor concentración de antígenos de la hepatitis y una mayor cantidad de material trombogénico.

En general, deben determinarse 5 puntos esenciales para lograr y mantener niveles adecuados de factor:

1. El nivel de deficiencia de factor del paciente.
2. El volumen plásmatico estimado.
3. Potencia del material de sustitución utilizado.
4. Distribución y vida media biológica.
5. Presencia ó ausencia de inhibidores.

4.2 TRATAMIENTO DOMICILIARIO

El tratamiento rápido requerido por el hemofílico de proporcionar muchas veces en hospitales, salas de urgencia o consultorios por lo menos hace 10 años se desarrollo un programa de tratamiento domiciliario. Consiste en la infusión o autoinfusión de concentrados ó crioprecipitados que pueden almacenarse en el refrigerador. Se han utilizado varios estudios al respecto encontrándose numerosas

ventajas en este tipo de tratamiento:

A. Reduce el retardo en la aplicación de tratamiento y por lo tanto, reduce la frecuencia y severidad de las artropatías.

B. Permite independencia del paciente del hospital.

C. Permite una mayor participación del paciente en su tratamiento y una mayor responsabilidad del mismo.

D. Permite un mayor control del paciente sobre su enfermedad.

E. Reduce la pérdida de tiempo y de dinero en cada episodio hemorrágico así como el stress.

F. Reduce el tiempo de recuperación.

G. Permite una mejor integración del niño a la escuela y del adulto al trabajo.

H. Permite una mejor integración y planeación de actividades sociales.

I. El paciente adecuadamente tratado y empleado genera más dinero que el costo del tratamiento.

Uno de los estudios realizados reporta que se presentó una disminución en el número de hemorragias. Las articulaciones que era clínicas y radiológicamente normales antes del tratamiento, permanecieron libres de alteraciones y las ya afectadas permanecieron estables. Este programa da una perspectiva favorable a los pacientes de dependencia,

opotunidades de desarrollo profesional y de integración social al individuo.

4.3. TRATAMIENTO REHABILITATORIO

El médico en rehabilitación y el terapeuta físico forman parte indispensable del equipo de tratamiento del paciente hemofílicos ya que la gran mayoría de los pacientes presentan problemas musculoesqueléticos. Debe efectuarse una evaluación musculoesquelética compleja que incluya:

1. Estudio de los arcos de movilidad de las grandes articulaciones.

2. Exámen manual muscular para todos los grupos musculares, con el fin de determinar desequilibrios y lesiones a nervios periféricos.

3. Patrones de marcha y postura.

4. Medición de la longitud de los miembros debido a la estimulación del crecimiento secundaria a las hemorragias frecuentes de las articulaciones.

5. Evaluación de las actividades diarias.

Además se obtendrán radiografías de las principales articulaciones en diversas proyecciones. Los objetivos del tratamiento incluyen:

1. Disminuir el dolor.
2. Disminuir el periodo de inmovilización posterior a un episodio hemorrágico.
3. Prevenir y corregir deformidades manteniendo ó aumentando el arco de movilidad y la potencia muscular.
4. Determinar la necesidad de órtesis de soporte o correctivas.
5. Promover una actividad diaria normal para mantener una buena potencia muscular y disminuir la frecuencia de hemorragias.

4.4. TRATAMIENTO DENTAL

La alta incidencia de problemas dentales entre pacientes con hemofilia es consecuencia de las negligencia y miedo a las hemorragias durante el tratamiento. Estos pacientes se benefician de un plan de tratamiento multidisciplinario racional. La historia clínica debe incluir el tipo y la gravedad de la enfermedad, presencia de inhibidores, medicaciones usadas para el dolor, terapéutica de reposición y tratamiento dentales previos. El dentista debe conocer el periodo en el que existe un nivel suficiente de factores para poder realizar el tratamiento dental durante éste. Las manifestaciones de la hemofilia

generalmente se presentan en la infancia y es difícil que pasen inadvertidas. El manejo de estos pacientes es, pese a los adelantos en el tratamiento, uno de los más delicados que puede enfrentar el odontólogo.

El tratamiento dental debe ir dirigido a la prevención. La buena higiene oral ayuda a reducir la hemorragia gingival. No se ha registrado nunca un caso de hemorragias importantes como consecuencia del cepillado o paso del hilo de seda. La profilaxis oral puede realizarse generalmente sin reposición de factores. La hemorragia producida por el raspado ultrasónico supragingival o la profilaxis con copa de goma se controla a veces con las plaquetas. Sin embargo, el raspado profundo puede ocasionar graves hemorragias en pacientes que no han recibido reposición de factores. Los hematomas pueden prevenirse, poniendo cuidado cuando se coloca la placa de rayos X, cuando se emplean eyectores de saliva y vacío de alta velocidad y en todos los casos de tratamiento de tejido oral. Colocando espuma en la punta de goma o gasa en los instrumentos puede minimizarse la formación de hematomas.

La administración de anestésicos locales es un gran problema en el tratamiento dental. Los hematomas disecantes, la obstrucción aérea y la muerte son complicaciones conocidas de la anestesia troncular en

pacientes hemofílicos. Una inyección suprapariética puede causar hematoma, que a pesar de ser extenso, es superficial y no es común que peligre la vida; pero una inyección de bloqueo dental inferior puede causar sangrado profundo hacia la zona pterigoidea maxilar, que puede bajar por los espacios tisulares del cuello para causar obstrucción respiratoria fatal. Las inyecciones no deben darse, a menos que el paciente tenga un nivel de factor plasmático del 50% o más. Se requieren factores de plasma adicionales si se aspira sangre, se desarrolla un hematoma o se producen otros síntomas de hemorragia, como dolor en el área de la inyección. En la hemofilia grave, cualquier técnica anestésica debe ir precedida de tratamiento de reposición. La anestesia local puede realizarse con inyecciones infiltrativas o pericementarias con un jeringa de inyección interligamentaria. Las inyecciones intramusculares también están contraindicadas por el potencial de formación de hematomas. Se recomienda el uso de anestésicos sin vasoconstrictor por su efecto de rebote.

La mayor parte de los tratamientos restauradores pueden realizarse sin reposición de factor. Hay que emplear un dique de goma para proteger los tejidos orales de laceraciones accidentales. Las cuñas hay que colocarlas antes de realizar las operaciones interproximales para

proteger y retraer la papila. El tratamiento endodóntico es preferible al de extracción. La hemorragia pulpar se controla fácilmente de manera convencional. Hay que evitar la sobreinstrumentación y la sobreobturación. El tratamiento periodontal, incluida cirugía, no está contraindicado. La cirugía periodontal sólo debe llevarse a cabo si los beneficios terapéuticos compensan la posibilidad de complicaciones postoperatorias graves. Para el sondaje y raspado supragingival cuidadoso no se necesita reposición de factores. Esta se recomienda antes de un raspado profundo, curetaje o cirugía. En un paciente bien motivado puede realizarse tratamiento ortodóntico. Hay que tener cuidado en la colocación de las bandas. Cualquier hemorragia intraoral menor producida por los aparatos ortodónticos responde a la presión en 5 minutos. Los dientes primarios deben ser extraídos en cuanto comiencen a moverse. Cuando las radiografías revelan sólo unión al tejido blando, hay que instituir un programa de higiene cuidadoso durante al menos 2 días antes de llevar a cabo la extracción. La hemorragia inicial puede controlarse con presión o medidas hemostáticas, como trombina o colágeno microfibrilar. Se ha registrado casos de detención de la hemorragia en 12 horas con factores antihemofílicos como agentes tópicos para prevenir la hemorragia postextracción.

La herida de la extracción no debe cubrirse ni protegerse. Cuando se usa esta técnica, no se necesita tratamiento de reposición.

El tratamiento quirúrgico se ha evitado muchas veces debido al potencial de hemorragias continuadas. De realizar cualquier tipo de cirugía, hay que efectuar estudios completos de la coagulación y de los niveles de factores y niveles de hematies. Hay que comprobar si el paciente tiene inhibidores para saber si el tratamiento de reposición admitido. Un protocolo clásico de tratamiento emplea terapéutica de reposición para conseguir un nivel plasmático del 100% 1 hora antes de la intervención. Esto va seguido de un mantenimiento del nivel al 60%, y de un nivel del 20% durante los siguientes 4 días. Un nuevo protocolo emplea una sola perfusión para aumentar los niveles de plasma al 100% 1 hora antes de la intervención. Además se administra una dosis de ataque de ácido épsilon aminocaproico (EACA) 100 mg/kg o ácido tranexámico (AMCA) 20 mg/kg (10-20 mg/kg cada 8 horas) durante 7 días. Debido a las cantidades requeridas, son más aceptables las preparaciones líquidas, sobre todo en niños. La perfusión de factores adicionales sólo debe instituirse cuando las hemorragias continúen más de 24 horas. En tal caso, los niveles deben aumentarse al 50%. Otro protocolo emplea

desmopresina (DDAVP), una nueva alternativa terapéutica, que produce un aumento del nivel del factor VIII hasta conseguir una hemostasia normal para la mayoría de intervenciones. Esto se consigue en la mayoría de los pacientes con hemofilia leve o moderada. Después pueden tratarse de forma efectiva sin derivados del plasma, que se asocian siempre con riesgo de hepatitis, sida y otras infecciones víricas diseminadas por productos del plasma. La desmopresina (4-5 mg/kg) se administra por perfusión intravenosa continua de una solución isotónica de 50 ml, durante 15 minutos. El máximo sanguíneo se obtiene de 15 a 30 minutos después de la infusión. Hay que iniciar la intervención dental inmediatamente después de administrar al paciente el DDAVP. La perfusión de desmopresina no puede considerarse efectiva en todos los pacientes y la respuesta hay que determinarla antes de su uso terapéutico cuando no es posible realizar análisis del factor VIII durante la intervención. La mayoría de los pacientes sometidos a tratamiento dental toman, además EACA o AMCA. El tratamiento con estos agentes se considera esencial ya que la desmopresina tiende a aumentar la fibrinólisis y, presumiblemente, la liberación de plasminógeno activador del endotelio vascular. Los inhibidores de los anticuerpos circulantes de los factores deficitarios complican el

tratamiento dental. La prevención de las hemorragias resulta importantísima. La reposición sistémica no es una alternativa viable para el paciente. Hay que emplear medidas tópicas junto con el uso sistémico de EACA o AMCA para minimizar las hemorragias. Hay que evitar todo tipo de cirugía electiva, ya que no puede asegurarse la hemostasis adecuada. Si la cirugía es necesaria, pueden emplearse uno o más regímenes. La infusión de cantidades suficientes de factor puede neutralizar los anticuerpos saturándolos y manteniendo el exceso antigénico. El volumen de preparación que contiene factor VIII es el mejor factor limitante en el proceso de saturación. Esta técnica se usa sólo cuando los niveles de inhibidores son bajos. Alternativamente, pueden usarse perfusiones de factor IX activado en un intento de sortear los anticuerpos del factor VIII. Esto activa la cascada en un punto posterior a la acción del factor VIII. Este método usa concentrado de complejo de protrombina (CCP), a dosis de 50-100 U/kg, cada 12 horas, hasta controlar la hemorragia. Antes y después de la cirugía se determina el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) para medir la efectividad del CCP. También se administra al paciente EACA (100 mg/kg, cada 8 horas) o AMCA (10-20 mg/kg, cada 8 horas) durante 7 días. Si la hemorragia se convierte en problema puede

administrarse EACA en forma intravenosa continua. Un problema del CCP es su trombogenicidad. Algunos investigadores sugieren evitar el uso de agentes antifibrinolíticos cuando se emplea CCP. También hay que evitar el uso de cauterización química o electrocirugía debido a la posibilidad de necrosis hística y hemorragia secundaria. No deben prescribirse los analgésicos que contienen aspirina. Hay que analizar a todos los pacientes hemofílicos en busca de hepatitis y sida según la cantidad de productos sanguíneos y transfusiones que han recibido. Hay que realizar el máximo de tratamientos dentales durante el tratamiento de reposición.

4.5. PRUEBAS DE LABORATORIO.

4.5.1. TIEMPO DE COAGULACION

Un tiempo de coagulación anormalmente prolongado de más de 60 minutos, revela deficiencia o ausencia de factores de la coagulación, como en la hemofilia, deficiencia de fibrinógeno, etc.

4.5.2. TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA

Esta prueba se suele expresar en porcentajes, lo mismo que el tiempo de protrombina. Es la prueba de selección indicada para los factores VIII, IX, XI y los bajos niveles de V, X y XII, protrombina y fibrinógeno. Es normal en la trombocitopenia.

4.5.3. TIEMPO DE CONSUMO DE PROTROMBINA

La gama normal es de 25 segundos o más. Esta prueba se está empleando cada vez más como muestra valedera para verificar las deficiencias de los factores V, VIII, IX, X, XI, XII o del factor plaquetario III.

4.6. MODALIDADES TERAPEUTICAS

Es probable que entre los clínicos prevalezca la tendencia a buscar una panacea que se pueda dar sin peligro a todos los pacientes con un problema de sangrado o hemorragia a fin de promover la hemostasis, pero lamentablemente tal droga no existe.

Vitamina K.- La vitamina K es una vitamina liposoluble necesaria para la gama-carboxilación de los factores II,

VII, IX y X. Sin la adición de ácido carboxílico, estos factores de coagulación no pueden unirse al calcio y, por tanto, son inertes funcionalmente. Las causas más frecuentes de déficit de vitamina K, son la malabsorción y las enfermedades hepáticas. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro puede producir también un déficit de vitamina K por eliminación de la flora intestinal que es una fuente normal de vitamina K. La ingesta de una dieta insuficiente en combinación de la inmadurez de los mecanismos hepáticos de factores dependientes de la vitamina K produce trastornos hemorrágicos importantes en recién nacidos.

Vitamina C.- Esta vitamina, en particular los bioflavonoides y los compuestos que contienen rutina, es importante para mantener la integridad de las paredes de los capilares. Muchas veces la carencia de vitamina C causa fragilidad capilar.

4.7. TRASTORNOS FARMACODEPENDIENTES.

Ampliamente, las alteraciones funcionales plaquetarias más frecuentes hoy día son inducidas por los fármacos. El agente que más a fondo se ha estudiado es la aspirina.

SALICILATOS.- Los odontólogos desde hace mucho tiempo

pasan por alto la circunstancia de que la causa directa de molestas hemorragias que está en que el paciente ingiere aspirina. Solo hace poco se insistió en la importancia que tiene el efecto de la aspirina sobre el mecanismo de la coagulación. El consumo de aspirina puede ocasionar de modo directo hemorragias espontáneas a partir de las mucosas de la boca, epistaxis, tiempo de sangría y trastornos hemorrágicos después de la cirugía bucal. El ácido acetilsalicílico influiría sobre la microcirculación de dos maneras:

1.- Acción sobre el sistema hemostático:

a) Reduce la cohesividad de las plaquetas que forman el coágulo plaquetario y favorece así la tendencia hemorrágica. Al lesionarse un vaso, las plaquetas tienden a adherirse al colágeno endotelial de la pared vascular. Estas plaquetas liberan ADP, que actúa como mediador para que se aglomeren más plaquetas en el sitio lesionado, de modo que se forma un tapón hemostático en el sitio de la lesión y la pérdida de sangre se detiene. La aspirina inhibe la liberación de ADP a partir del grupo inicial de plaquetas, de modo que evita la acumulación de las plaquetas adicionales que van al tapón. Este es el motivo del tiempo de sangría más prolongado, que, en personas normales, puede llegarse a duplicarse hasta 3 a 7 días de

haber ingerido 600 mg de aspirina. Esta tendencia se corrige transfundiendo una pequeña cantidad de plaquetas frescas.

b) Los salicilatos también compiten con la colinesterasa que se libera en el vaso lesionado, de modo que la estereasa no está disponible para hidrolizar a la acetilcolina, la cual dilata el vaso y aumenta el sangrado. Esta inhibición competitiva de la colinesterasa compromete mucho la eficacia del tapón de plaquetas, porque el vaso se dilata en lugar de contraerse normalmente y comprimir al tapón.

2.- La aspirina deprime la formación de protrombina y origina así una tendencia hemorrágica.

La lista de drogas que interaccionan entre sí provocando anomalías de la hemostasis y del mecanismo de coagulación es prácticamente interminable. Estas drogas actúan en favor o en contra de los mecanismos de la coagulación, o en ambas direcciones, según la situación. El clínico debe familiarizarse con todos los medicamentos que prescriba o que el paciente este tomando, para evitar esas alteraciones le acarreen problemas de sangrado.

CONCLUSIONES.

El odontólogo durante su práctica interviene en procedimientos que alteran la integridad y el equilibrio del mecanismo hematocirculatorio. Esto se puede presentar desde la exposición de una cámara pulpar de la que brotan una o dos gotas de sangre, hasta la sección accidental de una importante arteria de la boca que produce una hemorragia extensa, difícil de cohibir. La prevención es el principal fundamento de tratamiento dental. Tanto antes como después de cualquier intervención. El manejo de los pacientes con hemofilia es uno de los más delicados que pueda enfrentar el odontólogo. Las medidas más importantes son las que se toman antes de la intervención; comprenden la historia clínica y la evaluación del paciente y la realización de pruebas de laboratorio. Los antecedentes de hemofilia obligan a realizar una consulta con el médico que trata al paciente. De esta manera podrá establecerse un programa conjunto para el tratamiento general. Si la información suministrada no ha sido lo suficientemente clara, es importante preguntarle si tiene tendencia a padecer hemorragias fáciles o espontáneas, si sangra prolongadamente después de heridas de poca importancia, o

si hay antecedentes familiares de enfermedades hemorrágicas.

La alta incidencia de problemas dentales entre pacientes con hemofilia es consecuencia de la negligencia y miedo a las hemorragias durante el tratamiento. Estos pacientes se benefician de un plan de tratamiento multidisciplinario. La historia clínica debe incluir el tipo y gravedad de la enfermedad, presencia de inhibidores, medicaciones usadas para el dolor, terapéutica de reposición y tratamiento dentales previos. El odontólogo debe conocer el período en el que existe un nivel suficiente de factores para poder realizar el tratamiento dental durante este. La aplicación de estos conocimientos permitirá, casi siempre, obtener resultados satisfactorios.

BIBLIOGRAFIA

1. BYRD S., Leavell.
Hematología Clínica.
4a. edición.
Interamericana, 1978.
2. GUYTON, Arthur C.
Tratado de Fisiología Médica.
6a. edición.
Interamericana.
3. HARTMANN, Peter I.
Guide to Hematologic disorders.
Grune and Stratton, 1980.
4. HILLMAN, Robert S.
Manual de hematología.
Manual Moderno, 1977.
5. McCARTHY, Frank M.
Emergencias en odontología.
3a edición.
El ateneo, 1981.

8. ROSE, Louis F.
Medicina interna en odontología
Salvat, 1992. TOMO I.

7. SODEMAN, William A.
Fisiopatología clínica de Sodeman.
7a. edición.
Interamericana, 1986.

6. VARGAS Djeda, Adriana C.
Transtornos hereditarios.
Universidad Autónoma de Baja California.

9. WEED, Robert I.
Hematología para internistas.
Toray, 1973.

10. WOODLIFF, H.J.
Hematología clínica.
Manual moderno, 1981.