



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE HONDURAS
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TRASTORNOS DE LA COAGULACION

TESIS

PRESENTADA A LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

POR EL BACHILLER

GUSTAVO H. BARDALES RENDEROS

EN EL ACTO PREVIO A SU INVESTIDURA DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

TEGUCIGALPA, D. C.

1968

612.115
B24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE HONDURAS
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TRASTORNOS DE LA COAGULACION

TESIS

PRESENTADA A LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

POR EL BACHILLER

GUSTAVO H. BARDALES RENDEROS

EN EL ACTO PREVIO A SU INVESTIDURA DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

TEGUCIGALPA, D. C.

1968

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE HONDURAS

RECTOR: Ing. Arturo Quezada
SECRETARIO GENERAL: Lic. Adolfo León Gómez

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

JUNTA DIRECTIVA

DECANO: Dr. Jorge Haddad Q.
VICE-DECANO: Dr. Armando Flores Fiall
SECRETARIO POR LEY: Dr. Guillermo Oviedo P.
VOCAL: Dr. Asdrúbal Raudales A.
VOCAL: Dr. Virgilio Banegas M.
VOCAL: Br. Eduardo Tábor
VOCAL: Br. Salvador Díaz Zelaya
VOCAL: Br. Salvador Reynaldo Pa
VOCAL: Br. Fausto Justiniano Cru

+++++

+++++



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE HONDURAS

RECTOR: Ing. Arturo Quezada
SECRETARIO GENERAL: Lic. Adolfo León Gómez

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

JUNTA DIRECTIVA

DECANO: Dr. Jorge Haddad Q.
VICE-DECANO: Dr. Armando Flores Fiallos
SECRETARIO POR LEY: Dr. Guillermo Oviedo P.
VOCAL: Dr. Asdrúbal Raudales A.
VOCAL: Dr. Virgilio Banegas M.
VOCAL: Br. Eduardo Tábor
VOCAL: Br. Salvador Díaz Zelaya
VOCAL: Br. Salvador Reynaldo Paz
VOCAL: Br. Fausto Justiniano Cruz

+++++



TRIBUNAL EXAMINADOR:

DR. DANIEL MENCIA S.

DR. ALFREDO MEDRANO

DRA. HENA CARDONA DE HERRERA

S U S T E N T A N T E:

BR. GUSTAVO H. BARDALES RENDEROS

P A D R I N O S:

DR. ARMANDO FLORES FIALLOS

DR. CLAUDIO AYESTAS

+++++

+++++

++

DEDICATORIA:

A la memoria de mi QUERIDA MADRE, Doña Oralia Renderos, en reconocimiento a sus desvelos por encausarnos a través de la senda del bien. A mi QUERIDO PADRE, Don Leoncio Bardales, con el respeto que como tal se merece.

A mi QUERIDA ESPOSA, Sylvia, quien con su apoyo moral ha sido factor decisivo en la culminación de mi carrera.

A mis QUERIDOS HIJOS, Gustavo Guillermo, Sylvia y Hugo, con todo el amor que como padre les profeso.

A todos mis HERMANOS, en especial a mi hermana ESTELA, quien en forma desinteresada siempre se preocupó por darme carrera universitaria.

A mis MAESTROS y en forma muy especial a los Dres. Mario S. Medal, Claudio Ayestas, Francisco Murillo Selva y Armando Flores Fiallos, a quienes debo no solo sus sabias enseñanzas, sino tambien su franca amistad.

A mis COMPAÑEROS, con quienes compartí momentos inolvidables de alegría y de tristeza, particularmente a Rafael Díaz, Marco Antonio Nelson, Rubén Rodríguez, Victor Manuel Vallejo y José María Ochoa

A mis queridos SUEGROS Y CUÑADOS, con cariño.

A todos aquellos buenos AMIGOS, quienes en todo momento han sabido estar conmigo.

A TODOS ELLOS DEDICO ESTA TESIS CON MI MAS FERVIENTE
AGRADECIMIENTO.

+++++

+++++

++

HONORABLE SEÑOR RECTOR:

HONORABLE SEÑOR DECANO:

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR:

SEÑORES:

Al someter a vuestra consideración el presente trabajo de Tesis, no lo hago solo con el objeto de llenar un requisito legal para optar al honroso título de Doctor en MEDICINA Y CIRUGIA, sino que considerando el tema de sumo interés, de actualidad, por ser poco conocido y constituir una verdadera urgencia médica, creo que puede ser de suma utilidad para quien en el futuro pueda leerlo.

Quiero aprovechar la oportunidad para dejar constancia de mi profundo agradecimiento a los Dres. Selim Castillo y Adán Zepeda, quienes en forma desinteresada no vacilaron en brindarme su valiosa cooperación para la elaboración de este trabajo.

++++++

+++++

++

C O N T E N I D O

I- REVISION BIBLIOGRAFICA

- a) Historia
- b) Factores Coagulantes
- c) Teorías actuales sobre la Coagulación
- d) Clasificación de las Anomalías de la Coagulación
- e) Sintomatología, Diagnóstico, Diagnóstico Diferencial
- f) Tratamiento

II- PRESENTACION DE CASOS

III-RESUMEN- CONCLUSIONES

IV- BIBLIOGRAFIA

++++++
+++++
++++
++

INTRODUCCION

La sangre debe llenar dos propósitos cardinales que se manifiestan irreconciliables: mantenerse líquida para asegurar la nutrición de los órganos, ya que, como sabemos, sirve de sistema de transporte a toda clase de sustancias necesarias para la vida (elementos nutritivos, líquidos, hormonas, vitaminas) y, al mismo tiempo, tener la facultad de convertirse localmente en un gel insoluble para ocluir una ruptura vascular, evitando así su pérdida pe-
ligrosa.

La coagulación sanguínea con sus inhibidores y antagonistas cumple este doble propósito, que se completa con los mecanismos adicionales de la hemostasia, esto es, por medio de las reacciones de los vasos y las plaquetas.

La presente tratará solamente de los desórdenes relacionados con la coagulación, sin tomar en consideración los mecanismos adicionales (plaquetarios y vasculares), no sólo por ser el tema global sumamente extenso, sino porque intento hacer énfasis en los primeros, considerando que el tema ha sido muy poco tratado, no así el segundo, el cual ya tiene sus manifestaciones fisiopatológicas y morfológicas bien conocidas.- Ruego se me dispense esta salvedad, la que considero necesaria en vista de que, efectivamente, el no hacerla puede dar lugar a confusión y que se califique este trabajo de incompleto.

No pretendo ser original, puesto que hay una amplia literatura mundial; sin embargo, en nuestro medio lo considero de suma importancia ya que, hasta la fecha, en raras ocasiones se ha intentado llegar a un diagnóstico preciso, no solo por razones de tipo económico, sino porque las bases del problema, descritas tanto en textos como en otro tipo de literatura científica, lucen sumamente complicadas, entorpeciendo así su debida comprensión; y ni que decir de la terapia adecuada..... si las bases se desconocen, ésta

.....

- 7 -

tiene forzosamente que ser errada.

Trataré de sintetizar y al mismo tiempo simplificar el estudio, no solo con el propósito de ahorrar trabajo al interesado, si no tambien con el objeto de mejorar su comprensión; no haré un análisis estadístico al respecto porque a pesar de haber buscado en los archivos de diversos centros hospitalarios de esta ciudad, unicamente encontré debidamente estudiados 4 casos; lo mismo puede de decirse con respecto a incidencia.- Los casos que en la presente expongo, han sido extraídos de los archivos de La Policlínica, S. A., Instituto Hondureño de Seguridad Social y del Hospital General San Felipe.

Ruego a los Respetables Miembros del Tribunal Examinador que, si en el transcurso de esta exposición encuentran algunos errores, sean benévolo y sepan comprender que mi propósito es satisfacer las necesidades prácticas del Hematólogo, del Internista y del Cirujano, tanto en lo que respecta a diagnóstico preciso, así como a conducta terapéutica a seguir.

+++++++

++++++

+++++

+++

+

REVISION BIBLIOGRAFICA



HISTORIA

- 8 -

Desde tiempos inmemoriables, el hombre ha comprendido la vital importancia de la sangre y sus propiedades; la debilidad y la muerte que con frecuencia acontecía después de su pérdida, demostró al hombre primitivo su importancia para la vida.

La importancia de la coagulación sanguínea ha sido reconocida desde tiempos muy remotos.- Las leyes familiares en la Egiptia antigua, prohibían que una mujer tuviera más hijos si su primogénito moría a consecuencia de hemorragia provocada por traumatismo o herida leve; en igual forma, en antiguos escritos hebreos se describe la hemofilia como estado patológico, y las leyes de ese tiempo establecían que si el primogénito fallecía a causa de hemorragia provocada por la circuncisión, los hijos siguientes quedaban dispensados de esa ceremonia.

El primero en intentar comprender el mecanismo de la coagulación fué Malpighi, cuando en 1766 observó que un coágulo sanguíneo lavado contenía una trama de fibras.

Buchanan comparó la coagulación sanguínea con el cuajo de la leche, y opinó que en ambos casos, la acción de un fermento (enzima) producía un coágulo insoluble a partir de una proteína soluble.

En 1803, J. C. Otto llamó por primera vez la atención sobre el trastorno hemorrágico clínico llamado Hemofilia.- En 1890, Arthus y Pages reconocieron el papel esencial del calcio en el proceso de la coagulación.

La concluyente monografía que Schmidt publicó en 1875 sobre el fermento de la Fibrina (Trombina), la cual transforma la sangre líquida en un gel por su acción proteolítica sobre el fibrinógeno, fué objeto de grandes controversias, hasta que en 1951, Boyley y colaboradores publicaron la primera prueba directa al respecto, según la cual la Trombina cataliza la hidrólisis de las uniones pep-

.....

tídicas en dos puntos de la molécula del fibrinógeno.

En 1904, Morawitz formuló la teoría clásica de la coagulación:

Protrombina + Calcio⁺⁺ + Tromboquinasa = Trombina
Fibrinógeno + Trombina = Fibrina

Durante 30 años constituyó una guía para los investigadores y condujo a mayores adelantos.- En 1930, el método de Quick para la determinación de la protrombina en un paso, y la de Warner, Brinkhous, Smith, en dos pasos, pusieron los estudios de la coagulación al alcance del laboratorio clínico ordinario.- Los estudios realizados con estos 2 métodos permitieron atribuir el trastorno del ganado, conocido como Enfermedad del Trébol Oloroso, a una disminución de la actividad protrombínica, provocada por un compuesto presente en esta planta en etapa de descomposición, lo que condujo al descubrimiento e identificación de la Bishidroxicumarina (Dicumarol), dando como resultado el amplio uso de esta substancia en algunos procesos relacionados con la formación de coágulos en el árbol vascular.

En los últimos 25 años han aumentado enormemente los esfuerzos encaminados a la investigación de los complejos problemas de la coagulación, y, aunque esos esfuerzos han conducido a grandes controversias, también han llevado al descubrimiento de interesantes hechos relacionados con el mecanismo de la coagulación.- La mayor confusión se ha debido al descubrimiento de los nuevos factores y a la diversidad de nombres que los distintos investigadores han dado a factores idénticos.

Frecuentemente se acusa a los clínicos de haber complicado el simple esquema de la coagulación propuesto por Morawitz, ya que los nuevos y numerosos factores han sido descubiertos de dos maneras: clínicamente, por el análisis de los síndromes hemorrágicos y, por procedimientos de laboratorio, despistando fallas que se han

presentado in vitro.

En efecto, hasta hace muy poco tiempo, el diagnóstico de la hemofilia era principalmente clínico, basado en la conocida sintomatología de hemorragia intensa asociada a antecedentes hereditarios ligados al sexo; de las escasas pruebas de laboratorio útiles para el diagnóstico de la hemofilia, la que se tomaba como guía era el tiempo de coagulación, cuyo aumento era atribuido a una deficiencia única: la del Factor VIII (Factor Antihemofílico A. H. F.).- Sin embargo, en 1947, Paulovsky observó al mezclar sangre de dos hemofílicos, que se producía una mutua corrección del tiempo de coagulación, planteándose entonces el dilema de que, si podía la sangre de un enfermo que padecía de la deficiencia de un factor, corregir lo que parecía ser la misma deficiencia en otro enfermo..... evidentemente había que modificar el concepto antiguo.- Y, en Alger y Colaboradores encontraron la respuesta, al estudiar un paciente considerado como hemofílico y que, en realidad, padecía de la deficiencia de un factor plasmático hasta entonces desconocido: el Factor IX.

El descubrimiento de algunos factores procoagulantes del plasma, se debe en gran parte a la creación de técnicas más precisas para el diagnóstico de trastornos hemorrágicos, pues cada uno de esos factores fué descubierto al estudiar enfermos que tenían esa deficiencia específica.

El clásico concepto de la Hemofilia (trastorno hemorrágico debido a la deficiencia de un factor plasmático único) sigue siendo correcto; sin embargo y a consecuencia de esto, hoy se reconocen otras diátesis hemorrágicas debidas a la deficiencia de un factor distinto en cada una de ellas.

Indudablemente, a medida que avancen los conocimientos se descubrirán otros factores procoagulantes del plasma, y, en cada caso, la puerta del descubrimiento será abierta probablemente por

el estudio de pacientes con problemas de coagulación atribuibles al déficit de un factor específico.

+++++++

+++++

+

FACTORES COAGULANTES

Como se expresó en párrafos anteriores, el hecho de haber sido descubiertos estos factores por diferentes métodos e investigadores, ha dado lugar a que se complique el problema.- Trataré de hacer una síntesis, procurando al mismo tiempo ser lo más explícito posible, para su mejor comprensión.

En 1954, el Congreso Internacional sobre Trombosis y Embolia, celebrado en Basilea, Suiza, encargó a un comité la tarea de establecer una clasificación unánime de estos factores, el cual acordó designar con números romanos aquellos factores que ya estuvieran suficientemente identificados por sus propiedades químicas, bioquímicas, físicas y fisio-patológicas, tanto con el propósito de facilitar su comprensión, como para dejar la puerta abierta a los que se vayan descubriendo en el futuro.- Los factores han sido designados de acuerdo con la fecha de su descubrimiento y no por su intervención cronológica en el mecanismo de la coagulación.- Por ejemplo: el Fibrinógeno ha sido designado como Factor I, porque aunque participa en la última etapa del proceso de la coagulación, fué el primero en ser descubierto; al factor Hageman se le asignó el número XII, porque, a pesar de ser el que inició el proceso, fué el más recientemente descubierto.

En vista de que a algunos factores se les designaba, tanto con números romanos como con nombres, en 1961 se recomendó usar el número añadiéndose entre paréntesis el sinónimo que se prefiera, llegándose a la concepción del siguiente cuadro:

FACTOR DE COAGULACION	SINONIMO
Factor I	 Fibrinógeno
" II	 Protrombina
" III	 Tromboplastina
" IV	 Calcio
" V	Proacelerina, factor lábil, globulina aceleradora (ACG).
" VII	 Proconvertina, acelerador sérico de la conversión de la Protrombina (SPCA) factor estable, autoproto tr ombina I.
" VIII	 Factor Antihemofílico (AHF), Globulina Antihemofílica (AHG), Trombo pl astinógeno, Co-factor Plaquetario I, Factor Tromboplástico A del pl asma, Factor Antihemofílico A.
" IX	 Componente plasmático de la Trombo pl astina (PTC), Factor Christmas, Co factor Plaquetario II, Autoproto tr ombina II, Factor Tromboplástico B del plasma, Factor Antihemofílico B.
" X	 Factor Stuart-Prower
" XI	 Antecedente plasmático de la Trombo pl astina (PTA)
" XII	 Factor Hageman
" XIII	 Fibrinasa, Factor Estabilizante de la Fibrina, Factor Laky Lorand

Nota:

Se llamó originalmente Factor VI a una Acelerina hipotética, la que más tarde se identificó como Proacelerina; actualmente ningún compo **n**ente recibe el nombre de Factor VI.

A continuación se hará una descripción de cada uno de estos factores, incluyendo propiedades y estabilidad, ésta última muy importante en lo referente a su aplicación terapéutica porque, como veremos, algunas pueden encontrarse en el plasma almacenado con los métodos usuales de laboratorio, y otros, solo en el plasma fresco o congelado en fresco.

Factor I- Fibrinógeno.- Se forma en el hígado y se encuentra en la sangre en concentraciones de 300 mgs/100 cc.- Se ha obtenido en forma muy pura y es termo-estable, de tal manera que puede conservarse bien en el plasma corriente de los laboratorios.

Factor II- Protrombina.- Es una globulina; se forma en el hígado y para ello requiere el ingreso adecuado de Vitamina K.- La trombina es muy similar a la protrombina por su contenido en aminoácidos, y se ha obtenido en forma pura (esponjas, polvo, etc.); es termo-estable y se puede encontrar en las mismas condiciones que el anterior.

Factor III- Tromboplastina.- Durante años se ha creído que éste ha sido un principio activo, pero investigaciones recientes sugieren que tratase de un complejo de fracciones termolábiles y termoestables contenidas en los tejidos, de tal manera que su naturaleza es desconocida, y, por consiguiente, no ha sido aislada.

Factor IV- Calcio.- Su descripción carece de significación.

Factor V- Globulina Aceleradora.- Probablemente se forma en el hígado, pero no depende de la vitamina K.- Es una globulina y desaparece rápidamente cuando se conserva la sangre en las condiciones de los Bancos de Sangre.

Factor VII- Proconvertina.- Parece formarse en el hígado, y, como la Protrombina, depende de la Vitamina K; es estable en las condiciones ordinarias de los Bancos de Sangre.- Es una globulina y po-

see propiedades enzimáticas.

Factor VIII.- Globulina Antihemofílica.- Llamada así porque su deficiencia es la causa del trastorno hemorrágico que constituye la hemofilia clásica; es una globulina, no se sabe donde se forma; se consume durante la coagulación, por lo tanto, solo se encuentra en el plasma; su actividad disminuye rápidamente cuando se almacena la sangre o el plasma en las condiciones corrientes, pero se conserva bien por largo tiempo cuando el plasma fresco se congela a menos de 30°C.- No ha sido obtenido en forma pura.

Factor IX- Christmas.- No se consume durante la coagulación, por lo tanto se encuentra en el plasma y en el suero; se conserva bastante bien a temperaturas de 4°C. por períodos de hasta dos semanas, pero luego empieza a disminuir.- El plasma congelado y fresco lo conserva por largo tiempo.

Factor X- Stuart-Prower.- No se consume durante la coagulación y se encuentra en plasma y suero; es termo-estable y se conserva hasta por 2 meses en las condiciones ordinarias de laboratorio.

Factor XI- PTA.- Emigra electroforéticamente con las globulinas beta; no se consume durante la coagulación, por lo que existe en plasma y suero; En plasma, a la temperatura ordinaria persiste hasta 4 meses; en el plasma fresco congelado hasta 2 años.

Factor XII- Hageman.- No se consume durante la coagulación; se activa en contacto con el vidrio y su tiempo de semidesintegración a la temperatura ordinaria es de 50 a 70 horas.

Factor XIII- Estabilizante de la Fibrina.- Parece ser una transaminasa, y aún no se ha aislado.

+++++++

+++++

+

TEORIAS ACTUALES SOBRE LA COAGULACION

Se describe el proceso de la coagulación en tres etapas, con el objeto de simplificar su interpretación porque en realidad se trata de un proceso de etapas múltiples, algunas de las cuales ocurren simultáneamente, siendo posible también que las últimas etapas se autocatalicen con las primeras.- Al mismo tiempo puede suceder que intervengan algunos otros factores que hasta la fecha no se han reconocido.

La teoría clásica propuesta por Morawitz continúa siendo aceptada; sin embargo ha sufrido modificaciones sobre todo en lo referente a la primera etapa, debido al descubrimiento de los nuevos factores, en esa época desconocidos.

En efecto, en la primera etapa se desarrolla actividad de tromboplastina por acción de factores de coagulación en la sangre y por adición de plasma y jugos tisulares; los sistemas sanguíneo y tisular (Intrínseco y Extrínseco) responsables del desarrollo de actividad de tromboplastina, pueden separarse in vitro y se comprueba que son independientes y con igual potencia.- Es casi seguro que ambos intervienen en forma alternativa en las defensas fisiológicas de la coagulación.- En la segunda etapa, se convierte la protrombina en trombina, por acción de la actividad de la Tromboplastina (enzima) en presencia de iones de calcio.- La tercera fase consta de la conversión del fibrinógeno en fibrina, por acción de la trombina.- Es preciso estudiar estas etapas por separado:

ETAPA I- DESARROLLO DE ACTIVIDAD DE TROMBOPLASTINA.- Esta se efectúa merced a dos sistemas: extrínseco e intrínseco.- Cada uno desarrolla poderosa actividad de tromboplastina, aunque la rapidez del desarrollo es mayor en el sistema extrínseco; se ha comprobado recientemente que la formación extrínseca de actividad de tromboplastina, consta de dos etapas diferentes: la primera incluye el factor

III, factor VII, factor X, y calcio; y la segunda etapa, el producto de esta reacción con el factor V.- En el sistema intrínseco, el mecanismo es el siguiente: el factor XII (Hageman) activado por una cinina plasmática (idéntica a la bradiginina) inicia el proceso, activando a su vez al factor XI; este proceso no necesita la presencia de calcio y se conoce como sistema de contacto.- Se cree que el factor XI activa al factor IX; los iones de calcio (factor IV) aceleran la reacción.- Se cree así mismo que la activación del factor VIII sigue a la activación del factor IX, y que aquel a su vez, activa el factor X.- Aunque el factor IX activado, activa al factor VIII, la presencia de indicios de trombina parece hacer más reactivo el factor VIII a la acción del factor IX, y puede ser la causa de reacción autocatalítica en el mecanismo antes mencionado.- Los primeros indicios de trombina, formada merced al sistema extrínseco, pueden catalizar la reacción del factor VIII y acelerar la generación de actividad de tromboplastina; como el factor VIII activado por la trombina, es inestable, el proceso se limita a sí mismo.- La participación del factor III plaquetario (fosfolípidos), se efectúa a dos niveles diferentes en el desarrollo de actividad de tromboplastina: en primer lugar activa al factor VIII en presencia de calcio (factor IV); después de activado éste, actúa sobre el factor X, el que a su vez, en presencia de iones de calcio y por acción del factor plaquetario III, activa al factor V, dando lugar a la formación de actividad de tromboplastina.

En la ETAPA II, la actividad de tromboplastina (V Activo) actuando en forma enzimática y en presencia de iones de calcio, convierte la protrombina en trombina.

En la ETAPA III, la trombina así formada (enzima), actúa sobre el fibrinógeno, rompiendo los enlaces fibrinopéptidos en dos puntos, dando lugar a la formación de monómeros de fibrina y péptidos A y B; el péptido A es inerte, en cambio el péptido B, se ha comprobado que potencializa la contracción del músculo liso.

Ahora bien: ya formados los monómeros de fibrina, es preciso que estos se unan para dar lugar a la formación de fibrina fisiológica, lo que ocurre por acción del factor XIII (Estabilizante de la Fibrina) en presencia de iones de calcio.

El proceso parece un tanto complicado.- Sin embargo, para resumir diré que cada uno de los factores, actuando unos en forma enzimática, otros en forma aún desconocida, activan al factor que les sigue hasta llegar a la formación de la fibrina.- El esquema N°1 puede servir para comprender el mecanismo en forma correcta:

SISTEMA EXTRINSECO

Factor Tisular III
+
Factor VII
+
Calcio ++

SISTEMA INTRINSECO

I ETAPA	CONTACTO
Factor XII	<i>activa plasmina</i> XII Activo
Factor XI	----- XI "
Factor IX	----- IX " Ca ++
Factor VIII	Fosfolípidos ----- VIII " Ca ++

Vía alternativa

II ETAPA:::

::: Factor X	----- Ca ++	X Activo
Factor V	----- Fosfolípidos	V Activo (Actividad de Tromboplastina)
::: Protrombina (II)	----- Ca ++	Trombina

III ETAPA:::

::: Fibrinógeno	-----	Monómeros de Fibrina + Péptidos A y B
		Polímeros de Fibrina
		Factor Estabilizante de Fibrina (XIII)
		Fibrina Fisiológica
		Disolución del Coágulo
		Plasmina
Pro-activador	----- Activador -----	Plasminógeno
	Cinasas (Strepto, Estafilo, etc.)	

Hay que agregar una última etapa y es la Lisis del Coágulo; se menciona porque en innumerables ocasiones se han visto problemas de coagulación relacionados con este proceso.

El plasminógeno es una globulina que tiene gran afinidad con el fibrinógeno, y por lo tanto, toda fibrina normalmente contiene plasminógeno; para que éste sea convertido en plasmina, enzima proteolítica que desintegra la molécula de fibrina, es necesaria la presencia de activadores, los que se encuentran en plasma y diversos tejidos, en particular útero, tiroides, pulmón, próstata y riñón (urocinasa), y en algunos productos bacterianos (estreptocinasa y estafilocinasa).- Pues bien, merced a estos activadores, el plasminógeno contenido en la fibrina se convierte en plasmina, la que debido a su acción enzimática sobre la fibrina, dá lugar a la Lisis del Coágulo.

Se menciona la existencia en el plasma de sustancias que normalmente actúan como antiplasminas, y ya se han presentado datos demostrativos de 2 sustancias que actúan como tales.

Se comprende la importancia del problema porque, por ejemplo, la presencia de activadores en forma patológica (urocinasa, estreptocinasa, estafilocinasa) puede dar lugar a una fibrinolisis patológica, y por consiguiente, la imposibilidad de la coagulación sanguínea.- Por otro lado, la presencia de antiplasmina en forma patológica, puede dar paso a la imposibilidad de la fibrinolisis normal, dando lugar a la utilización de la fibrina; esto substrahe gran cantidad de fibrinógeno circulante y entonces hay imposibilidad en la coagulación por formación de coágulos intravasculares.

+++++++

+++++

+

CLASIFICACION DE LAS ANOMALIAS DE LA COAGULACION

Pueden clasificarse en 2 grupos: Primario y Secundario.- Los desórdenes primarios son de tipo congénito, frecuentemente familiares y usualmente referidos a la disminución o ausencia de un solo componente; los desórdenes secundarios, por el contrario, tienen como base alguna afección fundamental y presentan, frecuentemente, deficiencia de múltiples factores.

Los desórdenes primarios de la coagulación, que se manifiestan por deficiencia en la primera etapa de la coagulación, pueden ser divididos a su vez en 2 grupos: uno, en el que están afectadas las plaquetas en número o función, y el otro, en el cual cualquiera de los factores de la coagulación está faltando.

Las anormalidades correspondientes a la primera etapa y referidos a deficiencia de factores plasmáticos, son llamadas también hemofilias, e incluyen las siguientes:

Hemofilia A (clásica)	= falta del factor VIII- AHG
Hemofilia B	= falta del factor IX- Enfermedad de Christmas
Hemofilia C	= falta del factor XI- Síndrome de Rosenthal

La deficiencia de otros factores puede clasificarse como de "tipo hemofílico", ya que su cuadro clínico es similar, e incluye:

Deficiencia del Factor V	= Parahemofilia, Enfermedad de Owren
Deficiencia del Factor XII	= Deficiencia del Factor Hageman
Deficiencia del Factor X	= Enfermedad de Stuart-Prower
Deficiencia del Factor VII	= Hipoproconvertinemia
Deficiencia del Factor II	= Hipoprotrombinemia (Etapa II)
Deficiencia del Factor I	= Afibrinogenemia, Hipofibrinogenemia, Fibrinogenopenia- Etapa III

Como se expresó anteriormente, las anomalías secundarias de la coagulación son debidas a deficiencias de factores múltiples, y tienen como origen una enfermedad concomitante o pre-existente.- Por ejemplo: severos daños hepáticos pueden estar asociados a deficiencia de protrombina, proconvertina y proacelerina, PTC y anormalidades de las plaquetas; ciertas complicaciones del embarazo (placenta previa, retención uterina de feto muerto) pueden producir reducción del fibrinógeno y proacelerina, ya que la placenta y desidua, así también como pulmón y cerebro (cefalina) son ricas fuentes de tromboplastina, la que haciendo irrupción en el torrente sanguíneo puede dar lugar a la formación de grumos de fibrina, con la consiguiente utilización del fibrinógeno; en otras condiciones, como en Carcinoma metastásico de Próstata, todos los componentes son normales, pero un activador del plasminógeno hace presencia en forma patológica acelerando la fibrinolisis normal.

Con el propósito de resumir los trastornos capaces de producir anomalías secundarias de la coagulación, trataré de ponerlos de manifiesto en el esquema N22.



Trombocitopenia		...	Trombótico
Hiperesplenismo		...	Enfermedad de Médula Osea
Transfusiones múltiples	..PLAQUETAS..	...	Leucemia
Radiación		...	Trombocitopatía
Uremia		...	Policitemia
Trombocitemia		...	Enfermedad Hepática
Leucemia		...	
Radiación		...PRO-ACELERINA.....	Enfermedad Hepática
Enfermedad Hepática		...	Deficiencia Vita K
Enfermedad Hemorrágica del recién nacido		PROTROMBINA	Sprue y síndromes similares
Terapia prolongada de antibióticos (amplio espectro)		PROCONVERTINA	
Drogas tipo Dicumarol	..	PTC	
		...	Obstrucción biliar
Idiopático		ANTICOAGULANTES	...
Lupus Eritematoso		CIRCULANTES	Desórdenes de la coagulación primaria (post-transfusión)
Complicaciones de Embarazo y Parto (Placenta previa, Desprendimiento prematuro de Placenta)		FIBRINOGENO	...
		PROACELERINA	Carcinoma Prostático
Shock		...	Púrpura Fibrinolítica
		...	Cirugía Pulmonar
Shock		PLASMINA	...
		(Fibrinolisinias)	Cirugía Pulmonar
Carcinoma Prostático	...	...	Enfermedad Hepática

NOTA:

Con respecto a los anticoagulantes circulantes, estos pueden ser Exógenos (tipo Dicumarol o Heparina) y Endógenos (como se ha observado durante el embarazo, sífilis, nefritis crónica, linfadenopatía tuberculosa y enfermedad de la Colágena). - Con respecto a los últimos, muy raramente pueden presentarse en personas en forma espontánea, sin enfermedad conocida; generalmente atacan a cualquiera de los factores que intervienen en la primera etapa de la coagulación, hasta llegar a la formación de actividad de tromboplastina; también pueden actuar contra el fibrinógeno.

+++++++
++++
++

SINTOMATOLOGIA, DIAGNOSTICO, Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

A veces resulta difícil determinar si un paciente sufre o nó un trastorno de la coagulación; la respuesta puede ser clara si presenta púrpura o hemartrosis.- Sin embargo, hay que estimar su situación cuando se va a someter a una intervención quirúrgica en frío.- La presencia de algún trastorno relacionado con la coagulación, es puesta de manifiesto de preferencia por la historia clínica, ya que los datos de laboratorio varían muchas veces en el curso de estos trastornos.

La historia de un paciente sospechoso en este sentido, debe empezar con una revisión detallada de los acontecimientos de su nacimiento (hemorragia del cordón, circuncisión) y primera infancia (epistaxis frecuentes y prolongadas, hemorragia por amigdalectomía o por pérdida del primer diente), hemorragias, púrpuras, hematomas, hemartrosis, producidas por traumas leves.

Al llegar a la vida adulta, las defensas hemostáticas del paciente continúan siendo sometidas a prueba; la mujer puede presentar hemorragia menstrual excesiva; el embarazo y el parto son concluyentes; las intervenciones quirúrgicas previas constituyen en sayos diagnósticos importantes; la hemorragia difusa de encías, sobre todo si es intensa, debe tomarse como significativa.

Los antecedentes familiares, aunque nó siempre, pueden tener mucha importancia para descubrir si un trastorno es congénito o adquirido; si resulta probable que algunos familiares presenten problemas relacionados con la coagulación, el médico debe examinar el mayor número posible de miembros de la familia, no solo por el propio paciente sino con el objeto de dar consejo al grupo familiar.

Puede pensarse que el paciente sufre un trastorno adquirido cuando ha llegado a la vida adulta antes de habersele iniciado los problemas hemorrágicos anormales y los antecedentes familiares son negativos.

Indudablemente, casi todos los problemas relacionados con trastornos de la coagulación presentan similitud en cuanto a sintomatología clínica, puesta de manifiesto por hemorragia (hemartrosis, púrpuras, hematemesis, etc.); sin embargo, algunas veces y sobre todo cuando se hace una investigación bien detallada, puede ponerse de manifiesto un dato que haga sospechar un trastorno específico.- A continuación daré algunos datos que pueden servir de base, aunque no son concluyentes: en la Hemofilia clásica y la deficiencia del factor IX, el trastorno es familiar y vá unido al sexo; invéstiguense problemas de coagulación relacionados con el ambiente materno (tíos, primos, abuelos).- En cuanto a la deficiencia de protrombina de tipo congénito, se considera una verdadera rareza; autores hay que la niegan, recomendando que los casos descritos antes de 1957 vuelvan a estudiarse de acuerdo con los adelantos recientes sobre valoración de protrombina.- Es muy frecuente y bastante sugestiva en la deficiencia de fibrinógeno, una hemorragia intensa del cordón umbilical, aunque el trastorno puede parecerse mucho a la hemofilia.- Los demás factores no tienen ninguna manifestación clínica definida y por lo tanto, su investigación tiene que ser exclusivamente a base estudios de laboratorio.

Si se sospecha trastorno adquirido, la investigación de cualquiera de las afecciones descritas en el esquema N°2, puede ser de valiosa ayuda.

Definitivamente y aunque se sospeche que un paciente tiene un problema definido de coagulación, debe ser investigado con estudios de laboratorio adecuados; con este propósito, hago un breve resumen de los métodos que se emplean y su aplicación diagnóstica.- El tiempo de hemorragia, prueba del torniquete, recuento y morfología de plaquetas, es preciso efectuarlas con el propósito de descartar, o bien certificar, la participación de factores vasculares o plaquetarios relacionados con el problema del paciente.- Los exámenes que a continuación se describen, son esenciales:

TIEMPO DE COAGULACION DE LA TROMBINA.- Se efectúa añadiendo una can-

tividad conocida de trombina al plasma en estudio y se mide el tiempo que tarda en coagular; de tal manera que, como la trombina ya se dá preformada, elimina las etapas I y II de la coagulación y sirve para dar un índice aproximado de la concentración de fibrinógeno.

PRUEBA DE QUICK- (Tiempo de Protrombina en un paso).- Se añade tromboplastina tisular al plasma en estudio, haciendo la misma observación anterior; claro está que esta prueba excluye la etapa I y mide solo la etapa II y III (porque la tromboplastina se forma en la etapa I).

PRUEBA DE TROMBOPLASTINA PARCIAL- (T.T.P.).- Tuvo su origen en la observación de Mills, de que un extracto de cefalina cruda poseía la propiedad de coagular más rápidamente el plasma normal que el plasma hemofílico, y se le llamó a este extracto Tromboplastina Parcial, para diferenciarlo de la tromboplastina completa, que coagulaba ambos sueros al mismo tiempo.- Esta prueba mide las etapas I y II, y excluye la etapa III.- En combinación con las otras pruebas rinde grandes resultados, puesto que distingue las deficiencias de la etapa I (generación de tromboplastina), de la etapa II (conversión de protrombina a trombina), y de la etapa III (conversión de fibrinógeno a fibrina).- Por ejemplo: un paciente con un T.T.P. anormal y una prueba de Quick normal, indicaría una deficiencia en la etapa I, mientras que la anormalidad de ambas pruebas sugiere deficiencia en la etapa II y III; efectuando adicionalmente el tiempo de coagulación de la trombina, podríamos llegar a la conclusión de normalidad o deficiencia en la etapa II.- Expresaré adicionalmente que esta prueba es sensible a las deficiencias de todos los factores que participan en la etapa I de la coagulación, pero desde el punto de vista práctico, más del 95% de los trastornos hemorrágicos congénitos referidos a esta etapa son debidos a deficiencia de los factores VIII (factor antihemofílico A) y IX (factor antihemofílico B) y sirve considerablemente para el diagnóstico de esta afección.

PRUEBA DIFERENCIAL DEL TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL.- Para efec

tuar esta prueba se necesita la adición de reactivos específicos a la prueba anterior; existen reactivos de 2 tipos: el A.H.F. y el P.T.C.; cuando la adición de uno de éstos corrige el T.T.P. prolongado, permite la identificación de ese factor específico deficiente.

TIEMPO TOTAL DE COAGULACION DE LA SANGRE.- Es una medida de todos los factores que intervienen en el mecanismo de la coagulación, de tal manera que cualquier alteración nos estaría indicando una falla en forma global; sirve para investigar pacientes sospechosos de problemas relacionados con la coagulación; desgraciadamente, puede variar de un momento a otro, por lo que no es muy digno de fiar.

El cuadro que a continuación se dá, incluye en forma sintetizada el factor deficiente y su diagnóstico diferencial, efectuado a travéz de estudios de laboratorio:

FACTOR DEFICIENTE	TIEMPO DE PROTROMBINA	TTP	T.T.P. DIFERENCIAL	
			corregido con AHF	corregido con PT
<u>I ETAPA</u>				
VIII (AHF)	Normal	Anormal	Sí	Nó
IX (PTC)	Normal	Anormal	No	Sí
XI (PTA)	Normal	Anormal	Parcial- mente	Parcial- mente
XII (Hageman)	Normal	Anormal	Sí	Sí
<u>II ETAPA</u>				
VII (Proconvertina)	Anormal	Normal	No	Sí
V (Proacelerina)	Anormal	Anormal	?	No
X (Stuart Prower)	Anormal	Anormal	No	Sí
<u>III ETAPA</u>				
I (Fibrinógeno)	Anormal	Anormal	No	No

Adicionalmente a estas pruebas hay que efectuar la determinación de la coagulación de la trombina, con el propósito de diferenciar anomalías en la Etapa III, ya que la prueba de Quick no diferencia las 2 últimas.

Para terminar con lo que se refiere a diagnóstico del paciente, es preciso que todo aquel en quien se sospeche anomalía relacionada con la coagulación, se le haga una hoja como la que se presenta en la página siguiente, con el propósito de efectuar un estudio más o menos completo.- Esta hoja no solo debería constar en manos del médico que trabaja independientemente, sino también y sobre todo en los hospitales, y tenerla a disposición para cuando el momento así lo requiera.

ESTUDIO DE COAGULACION

Nombre y N^o del Enfermo _____
Fecha _____
Dr. _____
Cuarto N^o _____

- 1^o) Tiempo de sangrado (Duke) (1-3') minutos
2^o) Tiempo de Coagulación (Lee White) (5-15') minutos
3^o) N^o de Plaquetas (200,000-400,000) 1 mm³

Morfología

- 4^o) Retracción del Coágulo: Principio (4) hrs; completa (24).... hr
5^o) Lisis del Coágulo en 24 hrs.
6^o) Tiempo de Protrombina (11-15 seg) segundos
% de actividad..... testigo segundos
7^o) Fibrinógeno (200-400) mgs. %

- 8^o) Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP) con Caolín (30-45)..... seg

TTP Diferencial

- Solución salina isotónica segundos
Reactivo A.H.F. segundos
Reactivo P.T.C. segundos

- 9^o) Ensayo específico

- A. H. F. (50-150) %
P. T. C. (50-150) %

OBSERVACIONES:

Estudio efectuado por _____
(f)

TRATAMIENTO

Tiene que ser de 2 clases: General y Específico.

En lo que respecta al tratamiento general, los puntos hemorrágicos accesibles deben ser controlados por la aplicación de presión local, gelfoam, adrenalina o frío; la aplicación de frío y la inmovilización en posición normal, es el tratamiento de elección en la hemartrosis.- En el tratamiento específico es preciso determinar previamente la causa de la hemorragia; sin embargo, cuando la hemorragia haya sido considerable y se vea amenazada la vida del paciente, es menester recurrir al empleo de sangre, pero sangre fresca que contenga todos sus factores.- Cuando la determinación haya sido llevada a cabo, es necesario restituir el factor deficiente; el plasma fresco completo contiene todos los factores disponibles y es útil para suministrar los componentes más lábiles, como son el factor V o proacelerina, y el factor antihemofílico A (A.H.G.); la protrombina, proconvertina, así como los otros factores, son más estables, y los plasmas de Banco de Sangre son adecuados para cubrir estas deficiencias.

El factor IX (P.T.C.) o antihemofílico B, parece ser más activo en plasmas viejos y en suero, por lo tanto se usa de preferencia para este tipo de afección.

En lo que respecta a los factores aislados, desgraciadamente algunos aún no se pueden adquirir, y esto como se comprende, tiene suma importancia, ya que con ello el paciente que sufre una afección específica, podrá tener una vida más llevadera cuando se use como preventivo, por ejemplo: preparación para una intervención quirúrgica, viajes, riesgos de trabajo, etc., o bien en forma sistemática.

Hasta aquí lo que se refiere al tratamiento de congulopatías de tipo primario; en los trastornos secundarios, es preciso determinar además el factor desencadenante, como por ejemplo en la hipoprotrombinemia debida a deficit de Vitamina K, restitución de ésta.

.....

Un problema particular es el ocasionado por deficit de fibrinógeno, ya que éste puede ser debido a varios factores, que trataré de analizar en forma más amplia con el propósito de dejar bien sentadas sus bases terapéuticas; la deficiencia de fibrinógeno puede ser de origen congénito o en forma adquirida.- La primera no plantea ningún problema porque basta con la substitución periódica del fibrinógeno para su debida corrección.- El problema estriba en la "forma adquirida" porque puede ser debida a 3 causas:

1a) Deficiencia de formación (hipofibrinogenia secundaria).

2a) Por consumo intravascular, tal como se observa en el desprendimiento prematuro de placenta, retención de feto muerto, cirugía pulmonar, shock, y algunas afecciones que dañen la pared vascular.- El mecanismo del consumo no es el mismo en todos los casos anteriores; por ejemplo, en los tres primeros, no debemos olvidar que tanto la placenta, como la desidua y el pulmón, son ricas fuentes de tromboplastina y cuando ésta invade la circulación general puede actuar sobre la protrombina circulante, dando lugar a la formación de grumos de fibrina, que no producirán embolia pero sí consumirán el fibrinógeno, entorpeciendo la coagulación.- En el shock, el remanso de la circulación puede dar lugar a contacto más íntimo entre el fibrinógeno y la pared vascular, con la consiguiente coagulación y consumo del mismo.- Y, en las afecciones que dañan la pared vascular, (enfermedades del colágeno, alergia, septicemia, etc.) que causan aspereza en la luz del vaso, producen también depósitos de fibrina a ese nivel en forma generalizada.

3a) Por la presencia de fibrinolisinias circulantes.- Como se sabe, el mecanismo de la fibrinólisis normal está supeditado a un sistema de activadores e inhibidores, los que conducen a la destrucción del coágulo de fibrina en el tiempo preciso; como puede verse en el Esquema N°1 correspondiente al mecanismo de la coagulación, los activadores actúan sobre el plasminógeno (profibrinolisisina) que conduce a la producción de plasmina (fibrinolisisina) que a su vez actúa sobre el coágulo de fibrina, dando lugar a la fibrinólisis; como en el mecanismo actúan, además, inhibidores, tanto sobre el plasminógeno como sobre la plasmina, la fibrinólisis se lleva a cabo en un tiempo predicable.

Ahora bien, los activadores naturales comprenden cinasas tisulares y plasmáticas, activador urinario (urocinasa) y tripsina; se ha comprobado la existencia de activadores intensos en el plasma de pacientes con anoxemia grave, así como también en presencia de embolia de líquido amniótico, después de electro-shock, ejercicio, y administración de aminas presoras como ser adrenalina, noradrenalina y fenilefrina; se encuentran activadores tisulares en leche, saliva, lágrimas, líquido seminal, glándulas suprarrenales, útero, ganglios, tiroides, próstata (carcinoma metastásico); hay, incluso, activadores de origen bacteriano, como ser la estreptoquinasa, estafilocinasa y otras enzimas fibrinolíticas.

De acuerdo con los párrafos anteriores, vemos que es factible la participación no solo de uno, sino de varios mecanismos que impiden la coagulación, de tal manera que cuando ocurra falta de fibrinógeno, su administración será lo indicado; en presencia de consumo intravascular por formación de grumos de fibrina, se administrarán anticoagulantes; cuando la fibrinólisis sea la causa, la administración de anti-fibrinolisin; y en procesos combinados, la terapia también lo será.

Parecería paradójica la administración de anticoagulantes en presencia de un defecto de coagulación traducido por hemorragia, pero la gran experiencia mundial y las bases fisiológicas del proceso, comprueban que es la única vía terapéutica.- Las drogas empleadas en este caso son la Bishidroxycumarina y la Heparina; la divergencia de opinión u opción con respecto al uso de estos preparados radica en su acción farmacológica.- En efecto, la Heparina actúa directamente a nivel sanguíneo por su acción antagónica sobre la protrombina, la tromboplastina, bloqueando la acción de la trombina sobre el fibrinógeno e impidiendo la aglutinación de plaquetas, de tal manera que su acción es inmediata; pero como su eliminación es rápida, aquella es fugaz; tiene además el inconveniente de no poder administrarse por vía oral.- Sin embargo, se encuentran preparados de acción relativamente prolongada.- La Bishidroxycumarina tiene el inconveniente de

que su acción se ejerce a nivel hepático, impidiendo la síntesis de protrombina a partir de la Vitamina K, de tal manera que hay que esperar a que se consuma la protrombina circulante, proceso que tarda por lo menos 24 horas para que ejerza su acción; por otro lado, cuando se administra en altas dosis puede reducir la síntesis hepática de fibrinógeno, factores VII, X y XI, que dependen de la Vitamina K; tiene la ventaja de poderse administrar por vía oral y ejercer efecto por tiempo más prolongado.- La administración de uno u otro de estos medicamentos, se deja al criterio de cada cual.- Dicho sea de paso, se pueden emplear en forma combinada, por ejemplo: Heparina en forma inicial, continuando después con Bishidroxycumarina; las dosis terapéuticas están regidas por el tiempo de coagulación y protrombina, y como se comprende, tendrán que ser individuales.

En cuanto a preparados antifibrinolíticos, en la actualidad el más empleado es el ácido-epsilon-aminocaproico (EACA); se cree que actúa inhibiendo por competición la activación del plasminógeno; y la plasmina (fibrinolisisina) también es inhibida pero en grado menor; es bien absorbido por vía bucal y puede administrarse por vía endovenosa.- Se logran concentraciones máximas en plasma dos horas después de administrarlo por vía bucal; la dosis varía con los casos; en presencia de hemorragia fulminante, la cantidad de 5 gms. (20 cc) es adecuada, siguiendo con dosis de 1 gm. cada hora, empleando de preferencia la vía endovenosa; en casos menos graves puede emplearse la misma dosificación por vía oral.

Antes de finalizar quiero hacer énfasis en que es necesario el diagnóstico preciso para administrar este tipo de medicamentos, porque, como se comprenderá, su uso indiscriminado puede hacer más daño que provecho.- Tomemos por ejemplo el caso de que haya embolia de líquido amniótico y desprendimiento prematuro de placenta, en que se combinen la trombosis intravascular y la fibrinolisis; en estas condiciones, el tratamiento deberá vigilarse en forma continua y cuidadosa; los agentes a emplear son anticoagulantes, sangre para restituir el volumen y los factores perdidos, y EACA como antifibrinolítico, éste último solo que persista la fibrinolisis.- El empleo de fi-

brinógeno para restituir la cantidad perdida, debe hacerse con gran precaución, porque si la fibrinolisis no se ha dominado, el empleo del fibrinógeno solo potencializará el estado hemorrágico ya que se formarán más productos de desintegración.

A continuación daré una lista de productos disponibles:

- 1º) Sangre fresca. - Disponible en todos los Bancos; se utiliza tanto para restituir volúmen como factores perdidos.
- 2º) Sangre fresca congelada. - Con las mismas indicaciones que la anterior.
- 3º) Preparados de plasma. - a) Plasma fresco congelado y almacenado se puede conseguir en los Bancos de Sangre (utilizar el de tipo específico A.B.O. y es recomendable efectuar precisamente prueba de compatibilidad cruzada.) - b) Plasma antihemofílico (humano) secado (Hyland Lab.); no es necesaria prueba cruzada a menos que se utilicen grandes cantidades.
- 4º) Preparados de Fibrinógeno. - Parenogen (Cutter Lab.), Fibrinógeno Humano desecado (Hyland Lab.) y Fibro A.H.F. (Merck, Sharp & Dohme); todos se disuelven según las instrucciones impresas en cada vial, se administran por vía endovenosa en dosis calculadas para conseguir una concentración plasmática de 100 mgs/100 cc. - Su tiempo de semidesintegración es de unos 4 días, al cabo de los cuales hay que repetir el tratamiento las veces que sea necesario para lograr la hemostasia.
- 5º) Factor VIII (Antihemofílico). - a) Fibro A.H.F. (Merck, Sharp & Dohme) - b) Factor Antihemofílico Humano (Hyland Lab.). - Teóricamente la concentración plasmática de factor VIII debería llevarse a ciento por ciento, pero esto no suele ser práctico; se emplean valores de 20 a 30% en la hemartrosis, y de 30 a 50% en otra clase de hemorragia o preparación para cirugía. - Debido a su labilidad, es preciso emplear dosis de sostén cada 4 horas en las primeras 48 horas, luego cada 6 u 8 horas. - Este tipo de tratamiento no se podría efectuar con sangre o plasma, por la sobrecarga circulatoria. - La dosis se regula midiendo la concentración de factor VIII en el receptor; si esto no fuera posible,

pueden utilizarse los efectos de corrección del tiempo de protrombina, o el tiempo de tromboplastina parcial.

- 69) Vitamina K.- Su descripción y aplicación es ampliamente conocida.
- 79) Acido Epsilón-Aminocaproico (E.A.C.A.)- (Lederle Lab.)- Inhibidor enzimático de la fibrinolisis, similar a la lisina, actúa por competición sobre la profibrinolisis y fibrinolisis; se elimina por la orina sin modificar; la absorción gastrointestinal y endovenosa es buena.- Se logran concentraciones hematínicas de 13 mgs/100 ml. en un adulto medio, utilizando una dosis inicial de 5 gms. seguidos de 1 gm. cada hora.- No debe utilizarse si la diuresis no es adecuada; debe evitarse su uso también en pacientes con tromboflebitis o enfermedad cardíaca.
- 89) Anticoagulantes.- a) Bishidroxicumarina (Dicumarol)- b) Heparina. Ya han sido descritos.

El cuadro siguiente resume algunos de los productos terapéuticos recomendados en el tratamiento de deficiencias de los factores de coagulación:

PRODUCTO TERAPEUTICO	FACTOR DEFICIENTE						
	VIII	IX	V	I	VII	X	XI
Sangre Fresca Total	+	+	+			+	
Plasma Fresco	+	+	+			+	
Plasma Fresco Congelado	+	+	+			+	
Plasma Fresco Liofilizado (rico en A.H.F.)	++	+	+			+	
Fibrinógeno Liofilizado (rico en A.H.F.)	++			+			
Fibrinógeno Liofilizado				+			
Sangre o Plasma conservado 7 días		+				+	

+++++++

+++++

+

P R E S E N T A C I O N D E C A S O S

CASO Nº1

Historial 22-765, Hospital La Policlínica, S. A.

M.M. de 21 años de edad, sexo femenino, soltera, oficios domésticos, originaria de Nicaragua, procedente de Comayagüela.

Fecha de Ingreso: Febrero 4, 1967

S. P.= Metrorragia

Historia de la Enfermedad

Paciente primigesta en el 4º mes de la gestación, con historia de traumatismo leve a nivel de región abdominal, seguido de metrorragia de moderada intensidad, se ingresa con diagnóstico de desprendimiento traumático de placenta.

Antecedentes personales

Ninguno de importancia; antecedentes quirúrgicos, ninguno; antecedentes familiares, se ignoran; el resto de la anamnesis es negativo.

El exámen físico, a excepción de la metrorragia y moderado dolor a la palpación profunda en hipogastrio, no revela nada de importancia.

Al 5º día de su ingreso presenta epistaxis; el día 11º, después de terapia específica (anticoagulantes, hormonal, reposo, sedación), el cuadro clínico desaparece, dándosele de alta.

El 9 de mayo del mismo año, ingresa por ^{embarazo} parto a término, el que se efectúa al día siguiente, normal (se practicó episiotomía sin complicación).- Tres días después, presenta cefalea total gravativa, sensación de mareo e imposibilidad en la marcha; se solicita interconsulta al Neuro-Cirujano, quien al efectuar examen neurológico encuentra inestabilidad en la marcha y un Romberg con caída hacia la derecha; en vista de su inestabilidad emocional, se recomienda control ulterior para descartar patología orgánica; los exámenes de laboratorio de rutina son normales; habiendo mejorado su estado, es dada de alta el día 15.

El día 29 de mayo reingresa con cuadro de disnea, cefalea total

insomnio; en vista de que el examen físico es negativo, es enviada al Psiquiatra, quien diagnostica reacción ansiosa depresiva; se dá sedación continuando la paciente con igual sintomatología, a la cual se agrega visión borrosa.- El día 5 de junio requiere - perentoriamente su alta, la cual se concede.- Los exámenes de rutina practicados en esta ocasión, también son normales.

El día 15 de julio presenta nueva metrorragia; se ingresa para legrado Biopsia, la que sale negativa y se califica el episodio de Metrorragia Disfuncional.- Continúa sangrando, presentando además hematemesis; se efectúa fluoroscopia de esófago, estómago, y duodeno, resultando negativa.- Se practican además de los exámenes ordinarios, un T. de C. y T. de S., siendo el primero de 6' y el segundo de 1'.- Desaparece su cuadro el día 17 y se le dá de alta por la mañana, reingresando nuevamente por la tarde debido a reaparición del mismo; presenta además, fiebre de 38.5°C. precedida de escalofríos y retención urinaria; se efectúan exámenes de laboratorio de rutina, hematozoario y química sanguínea, los que salen negativos, a excepción de una moderada Leucocitosis y Anemia de tipo hipocrómico; se practica Cistoscopia y Pielograma, - siendo también normales.

En vista de que vuelva a reaparecer metrorragia, se sospecha trastorno de coagulación y se solicitan los exámenes pertinentes, dando los resultados siguientes:

	T.P.N.= 12 segundos
Tiempo de Protrombina:	T.P.E.= 18 "
Tiempo de Tromboplastina:	70 segundos (Normal, 100 segundos)
Tiempo de Coagulación	: 7 minutos
Tiempo de Sangría	: 4 minutos- 15 segundos
Retracción del Coágulo	: Completa a las 3 horas
Recuento de Plaquetas	: 139,000/mm ³
Fibrinógeno (prueba de Latex):	HIPOFIBRINOGENEMIA

TRATAMIENTO. - Fué variado y sobre todo sintomático; una vez

.....

dilucidado el cuadro, se administró Acido Amino-caproico a razón de 5 gms. inicialmente por vía endovenosa, y 1 gm. cada hora por vía oral en forma subsiguiente.- El tratamiento es infructuoso y se recurre al empleo de sangre fresca, plasma fresco y fibrinógeno; con esto el cuadro mejora parcialmente; sin embargo persiste, en vista de lo cual se recurre a la administración de anticoagulantes, con lo cual desaparece todo tipo de hemorragia.- Encontrándose la paciente en magníficas condiciones, se dá su alta el día 30 de agosto con diagnóstico de HIPOFIBRINOGENEMIA POR COAGULACION INTRAVASCULAR.

CONCLUSION DEL CASO.- Paciente que ingresa en reiteradas ocasiones, la mayoría de las veces a causa de HEMORRAGIA; es vista por diferentes facultativos, se le practican numerosos exámenes de laboratorio, sin incluir los concernientes al estudio de la coagulación los que se efectúan en última instancia, cuando clínicamente se sospecha el problema.

De haber sufrido la paciente una crisis más severa, es posible que hubiese fallecido, llegándose a una conclusión errónea o quedando sin diagnóstico.- Lo mismo puede decirse si el cuadro hubiera desaparecido espontáneamente.

Con respecto a esta conclusión, creo que es el momento oportuno para hacer énfasis en que, frente a una hemorragia persistente, de cualquier tipo, y sobre todo si nó desaparece con tratamiento corriente, es preciso efectuar lo más pronto posible y en la medida que las circunstancias lo permitan, el estudio concerniente a problemas relacionados con desórdenes de la coagulación

+++++

+++++

++

CASO N°2

Hospital General San Felipe

Fecha: Julio 29, 1967

L.G., paciente lactante mayor de 17-12, raza mestiza.

Procedencia: El Porvenir, Francisco Morazán

Ingresa a Emergencia Infantil del Hospital General San Felipe con síntoma principal de HEMORRAGIA de la Boca.- Hay antecedentes de trauma leve a nivel del labio superior, lado derecho, con la aparición de hemorragia moderada, continúa, de 2 días de evolución, - sangrando hasta ponerse pálido, frío, sudoroso, náuseas y vómitos alimentarios.- Hallazgo importante de la anamnesis: trauma anterior con sangrado continuo por espacio de 3 días.

Como antecedentes familiares llama poderosamente la atención que 2 de sus tíos maternos fallecen por hemorragia en medios rurales, uno por extracción de una pieza dentaria, y el otro por trauma moderadamente leve a nivel de la boca.

El examen físico revela: lactante bien nutrido, pálido, sudoroso y frío, con la presencia de hemorragia del labio superior, lado derecho y con datos físicos, así:
Peso, 21 Lbs.; Temp. Rectal 38.2°C; respiración 24/' ; pulso 110/' ; piel pálida, ligeramente fría, poco sudorosa, taquicardia moderada, en la boca se observa un coágulo en la encía superior derecha y pequeña herida en la zona antes mencionada, que sangra poco; halitosis, mucosas orales pálidas; el resto del examen es normal.

EXAMENES DE LABORATORIO:

Tiempo de Coagulación: 26' 5''

Recuento de Glóbulos Rojos en Sangre periférica: 2.960,000

Hemoglobina: 8.8 Gms.

Hematócrito : 24 volúmenes %

Tiempo de Tromboplastina Parcial: 118''

.....

- a) Corregido con Factor VIII (Antihemofílico): 48''
- b) Corregido con Factor IX: No se observó ninguna alteración; datos normales 30-45''

I. D.: HEMOFILIA CLASICA (Deficiencia de Factor VIII)

TRATAMIENTO

Unicamente se administró sangre fresca por carecer de preparados ricos en factor antihemofílico.

CONCLUSION DEL CASO

Felizmente y gracias a una anamnesis bien orientada, se sospecha el problema, puesto de manifiesto tanto por los antecedentes personales como familiares, en vista de lo cual se indican los exámenes de laboratorio pertinentes, llegando a un diagnóstico preciso y a su debido tiempo, lo que permite arriesgar al mínimo la vida del paciente.



CASO N23

Historial N216230008- Instituto Hondureño de Seguridad Social.

L.A. de B., de 28 años de edad; sexo femenino, casada, oficios domésticos, originaria de Danlí, El Paraíso.

Procedente de Comayagüela, Barrio Belén

Fecha de Ingreso: Nov. 18, 1967 a las 12:25 p.m.

S.P.: Dolores de Parto

Paciente en la 40ª semana de gestación con dolores de parto desde hace 4 horas; ha estado bajo control en la C.E. de esta institución, sin presentar complicación durante toda su gestación; los antecedentes personales no revelan nada de importancia.- Quirúrgicos, ninguno; familiares, se ignoran; gineco-obstétricos: Gesta 6, parida 4, abortos 2; la causa de ambos abortos la ignora; los partos han sido a término sin complicación, lo mismo que los puerperios.

El examen físico revela:

P.A. 110/60- Temp. 37°C- Pulso 70'- Resp. 24'

Abdomen globuloso, con 30cms. de altura, producto en posición O. I.-

I.A- Foco fetal F.I.I. con 135 latidos por minuto- tacto vaginal: cuello borrado 50%, dilatación 4 cms, presentación cefálica flotante bolsa de las aguas, íntegra.

Se ingresa con diagnóstico de Embarazo a término.

2:05 p.m.= Es llamado Médico Residente porque la paciente empieza a sangrar espontáneamente y en forma alarmante; la hemorragia es tal que se indica de urgencia administración de sangre 500 cc, seguidos de suero fisiológico 500 cc con Wyamine; se llama al Ginecólogo de turno, quien ordena se haga amniorrexis y tracción del cuero cabelludo del feto con pinza de cuello uterino, con lo cual cede la hemorragia.

2:30 p.m.: Encontrándose la dilatación en 3 cms, se ordena retirar tracción y a las 2:50 p.m. se produce parto conducido, dando a luz

.....

a producto masculino, cianótico, no llora, Apgar 0; se llama a Pediatra, quien confirma muerte del niño prepartum; se extrae placenta a los 5 minutos, sin problema, expulsa abundantes y grandes coágulos; continúa sangrando en forma anormal a pesar de ocitócicos; la P. A. desciende a 70/60 con pulso de 140/'; se ordena transfusión de sangre fresca 1000 cc, con lo cual mejora parcialmente.

4:30 p.m.: Se ordenan exámenes de laboratorio.- Después de ver resultados, se administra Fibrinógeno a razón de 6 grs; se detiene sangrado, sin embargo continúa inconsciente, razón por la cual se le administran 500 cc de sangre; su estado mejora parcialmente.

19-XI-67

6:40 p.m.= Primer día de puerperio; paciente vuelta a su estado normal; P.A. 170/90, pulso 70/'; el segundo y tercer día de puerperio transcurren también normalmente y es dada de alta con diagnóstico de

1º) Embarazo a término

2º) Inserción baja y desprendimiento prematuro de placenta ectópica

3º) Afibrinogenemia

EXAMENES DE LABORATORIO

18-XI-67, 4:30 p.m.

Hematológico

Hb: 8 grs.

Ht: 28 Vols. %

Glóbulos Rojos: 2.610,000

Glóbulos Blancos: 16,600

Neutrófilos: 80%

Linfocitos: 12%

Estudio de Coagulación

T.P.N.: 15''

Tiempo de Protrombina: T.P.P.: 45''

Actividad del Coágulo: 17%

Recuento de Plaquetas: 460,000

T. C.: 7'

T. S.: 5'

Fibrinógeno (Prueba de Latex): HI-
POFIBRINOGENEMIA

19-XI-67

Hematológico:

Hb: 7 grs

Ht: 25 Vols. %

Glóbulos Rojos: 2.360,000

Glóbulos Blancos: 8,200

Neutrófilos: 75%

Linfocitos : 25%

23-XI-67

Hematológico

Hb: 10.5 grs.

Ht: 32 Vols. %

Glóbulos Blancos: 5,506

Neutrófilos: 64%

Linfocitos : 36%

TRATAMIENTO

- 1º) Sangre fresca 1,500 cc más 500 cc de sangre corriente
- 2º) Suero Glucosado 1,500 cc
- 3º) Suero Fisiológico 500 cc + Wyamine
- 4º) Fibrinógeno: 6 grs.
- 5º) Analgésicos P.R.N.
- 6º) Hierro por vía oral

RESUMEN-CONCLUSIONES

Paciente múltipara con embarazos y partos anteriores completamente normales, con historia de 2 abortos cuya causa ignora, que ingresa con embarazo a término; varias horas despues presenta hemorragia intensa, sospechándose Placenta de inserción baja; se toman las medidas del caso; sin embargo, despues del parto continúa sangrando en vista de lo cual se solicitan los estudios de laboratorio pertinentes, llegándose rápidamente al diagnóstico de AFIBRINOGENEMIA.- Gracias a ésto se actúa con prontitud, salvándose la vida de la paciente, no así la del producto, por haber muerto antes del parto.

+++++++

+++++

++

CASO Nº4

Historial Nº78635-67, Hospital General San Felipe

Fecha: Nov. 26, 1967

J.B.Q., paciente lactante, mayor de 15-12, raza mestiza

Procedencia: Tegucigalpa, D.C., Barrio Casamata

Paciente que ingresa a la sala de lactantes del Hospital General San Felipe, con síntoma principal de Equimosis Múltiples.- Hay antecedentes de trauma moderado a nivel de región medio frontal, de 8 días de evolución, con aparición, a los 4 días, de equimosis en la región antes mencionada, región parpebral, parte posterior y superior de brazo izquierdo, región glútea homolateral y parte interna de la articulación de la garganta del pié derecho.- Manifestación importante de la anamnesis: por cualquier traumatismo, por moderado que sea, presenta equimosis que tarda mucho tiempo en desaparecer.

Como antecedentes familiares puede referirse que el abuelo materno murió a la edad de 29 años debido a cefalea, inestabilidad emocional y hemiplejía derecha; que por cualquier herida sangraba abundantemente y por largo tiempo.

En la historia traumática y quirúrgica, podemos observar que además de lo expuesto anteriormente, hace varios meses que sufrió herida leve y en vista de que sangraba abundantemente, fué llevado al Instituto Hondureño de Seguridad Social, donde tuvieron que ponerle sangre y aplicar apósito compresivo para contener hemorragia, pues ya llevaba varios días sangrando.

El examen físico revela: Lactante de regular constitución física, pálido, con P.A. de 100/80, pulso 130/1', Temp 37.5°C, respiración 24', peso 19 lbs.- Presenta equimosis en región parpebral bilateral, región glútea izquierda, parte postero-superior de brazo izquierdo, y parte interna de la garganta del pié derecho, duras, que no desaparecen a la presión; presencia de hematomas en número de 2 en la región medio-frontal, dolorosos a la palpación; el resto del examen es normal.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Nov. 27, 1967

Radiografía de Cráneo: no hay ninguna alteración

TENDENCIA HEMORRAGIPARA

T.C.: 7'

T.S.: 1' 30''

Plaquetas: 196,000

Nov. 30, 1967

Tendencia Hemorragipara

T.C.: 8'

T.S.: 4'

Dic. 7, 1967

Tendencia Hemorragipara

T.C.: 14' 30''

T.S.: 2'

HEMATOLOGICO

Hb: 10 grs.

Glóbulos Rojos: 2,960,000

Glóbulos Blancos: 17,950

Neutrófilos: 23%

Eosinófilos: 3%

Linfocitos : 72%

Monocitos : 2%



ESTUDIO DE COAGULACION

Tiempo de Tromboplastina: 75''

Corregida:

con Factor VIII: 35''

con Factor IX: no hay modificación

I.D.: HEMOFILIA CLASICA (Deficiencia del Factor VIII)

Tratamiento

1º) Hierro por vía oral

2º) Observación

3º) Recomendaciones a los parientes con respecto a prevención de accidentes.

CONCLUSION DEL CASO

Paciente que ingresa a la sala de Lactantes del H.G.S.F. con historia de trauma moderado a nivel de región medio-frontal, seguido de hematomas a dicho nivel y equimosis en diferentes partes del cuerpo, con antecedentes de herida leve que sangró por varios días, y abuelo materno sospechoso de padecer enfermedad hemorragípara; creyendo en la posibilidad de problema relacionado con la coagulación, se indican los exámenes pertinentes, llegándose al diagnóstico de HEMOFILIA CLASICA.

En vista de que no existe urgencia, no se indica tratamiento activo; sin embargo, se administra Hierro por vía oral para corregir anemia, dándose a la vez indicaciones a los parientes con respecto a la conducta a seguir.

+++++

+++++

++

RESUMEN - CONCLUSIONES

- 1º) Los problemas relacionados con la coagulación sanguínea, han constituido tema de preocupación desde los tiempos más remotos; no es sino hasta en la última década y a través de investigaciones aisladas en el transcurso de varios años, cuando viene a tenerse un concepto más definido al respecto; sin embargo quedan aún muchas interrogativas por resolver, las que a no dudar y debido, tanto a los adelantos como al interés recientes, se efectuarán muy en breve.
- 2º) Tomando en consideración la divergencia de opiniones, he intentado sintetizar en la medida posible, una amplia recopilación bibliográfica mundial, con el propósito de hacer más ameno su estudio y adquirir conceptos mejor definidos, a través de la cual se hace énfasis, sobre todo en lo que concierne al estudio del paciente y a la conducta terapéutica a seguir.
- 3º) Se exponen 4 casos extraídos de 3 centros hospitalarios diferentes, intentando con ello abarcar el mayor número de población posible, porque como se comprende, a la ciudad capital afluye gran cantidad de pacientes desde los puntos más remotos del país.
- 4º) Es de hacer notar que los problemas relacionados con la coagulación no son poco frecuentes en nuestro medio; lo que sucede es que, salvo en raras ocasiones, se ha intentado llegar a un diagnóstico preciso, ya que he revisado los archivos de diferentes Centros Hospitalarios y he encontrado casos muy sugestivos pero con estudios incompletos, algunos de los cuales han evolucionado fatalmente, y otros cuya feliz evolución prácticamente ha sido espontánea.
- 5º) Es de desear que en lo futuro se estudien más a fondo este tipo de pacientes, no solo con espíritu de investigación, sino con el objeto de llegar más a fondo y más rápido a la raíz del problema, para su mejor solución.

+++++

BIBLIOGRAFIA

- 1.- George H. Porter, III- Fibrinolisis, causa poco común de Hemorragia- Clinica Médica de Norte América, Julio 1967-Pg.1061
- 2.- Jessica H. Lewis- William L. Bayer- Terapéutica de Trastornos de la Coagulación.- Clinica Médica de N.A., Sept. 1967-PG.1241
- 3.- Goodman-Gilman, Anticoagulantes, Bases Farmacológicas de la Terapéutica- II Edición 1957, Pag. 1694
- 4.- Manual Hyland- Pruebas de Laboratorio para Diagnóstico de Errores de la Coagulación- 1966
- 5.- Cecil, Loeb, Tratado de Medicina Interna.- 2:1082, 1960
- 6.- Leavell, Thorup- Hematología Clínica- Edición II- 280, 1967
- 7.- Acknoyd, J.F.- Function of Factor VII- Brit J. Haem 2:397, 1956
- 8.- Aggeler, P.M. y Col.- Plasma Thromboplastin Component (PTC) Deficiency: A new disease resembling Hemophilia- Proc. Soc. Exper. Biol. y Med. 79:692, 1962
- 9.- Alexander, B. y Col.- Congenital Afibrinogenemia Blood- 9: 843, 1954
- 10.- Astrup, T.- Fibrinolysis in the Organism Blood- 11:781, 1956
- 11.- Biggs R. y Douglas A. S.- The Thromboplastin Generation Test. J. Clin Path 6:23, 1953
- 12.- Biggs R. y Col- Christmas Disease- Brit, M.J.- 2:1378, 1952
- 13.- Bonnin, J.A.- Cohen, A. K. y Hicks, N.D.- Coagulation Defects in a case of Systemic Lupus Erythematosus- Brit J. Haem 2: 168, 1956
- 14.- Brinkhous, K.M.- Langdell, R.D.- Penick, G.D.- Graham, J.B. y Wagner, R. H.- Never approaches to the study of Hemophilia and Hemophiloid states- J. A. M. A. 154:481, 1954
- 15.- Buchanan, J. C. y Lewell, B. S.- Pseudohemophilia- Report of 13 new cases and statical review of previously reported cases.- Ann. Int. Med. 44:241, 1956
- 16.- Craddock, C.G. y Lawrence, J.S.- Hemophilia Blood- 2:505 1947
- 17.- Dische, E.- Blood-clothing substance with Factor VII activity- A comparison of some congenital and adquired deficien

- cies.- Brit. J. Haem 4:201, 1958
- 18.-Fantl, P.- Parahemophilia (Proaccelerin Deficiency) occurrence and biochemistry- University of North Carolina Press, Chapel Hill, 1957, pp.79-92
- 19.-Fraenkel, G.J.- Surgery in Haemophilia- J. Roy Coll Surgeon, Edinburgh 3:54, 1957
- 20.-Geratz, J.D. y Graham, J.B.- Plasma Thromboplastin Component (Christmas factor, Factor IX) levels in stored human blood and plasma- Thromb. et Diath. Haemorrh- 4:376, 1960
- 21.-Gitlin, D. y Borges, W.- Studies on the metabolism of fibrinogen in two patients with congenital fibrinogenemia Blood, 8: 679, 1963
- 22.-Graham, J.B.: Genetic problems: Hemophilia and allied diseases. University of North Carolina Press, Chapel Hill, 1957, Pp. 137-162
- 23.-Hardisty, R.M.: Acquired haemophilia-like disease- J. Clin Path. 7:26, 1954
- 24.-Hougie, C.: Circulating anticoagulants. Brit M. Bull., 11:16 1955
- 25.-Jorpes, J.E.: The origin and the physiology of Heparin: The specific therapy in thrombosis. Ann. Int. Med. 27:361, 1947
- 26.-Macfarlane, R.G.: Critical review: The mechanism of Haemostasis- Quart. J. Med., 10:1, 1941 (N.S.)

+++++

+++++

++