

19
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Estudios Superiores
"CUAUTITLAN"

REVISION BIBLIOGRAFICA DE ARTRITIS
HEMOFILICA Y DIFERENCIACION CON
LA ARTRITIS REUMATOIDE

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A N
DELIA GUTIERREZ ROMERO
SARA ROSENDA JUAREZ ENRIQUEZ



Director: Q.F.B. Ramón Cendejas Ramírez

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1988



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

C O N T E N I D O

	PAGS.
I.- INTRODUCCION.	1
II.- OBJETIVO.	5
III.- GENERALIDADES.	6
III.1.- Artritis Reumatoide.	6
III.1.a.- Articulaciones Fibrosas.	6
III.1.b.- Articulaciones Cartilaginosas.	6
III.1.c.- Articulaciones Sinoviales.	6
III.2.- Diferentes Tipos de Clasificación de Artritis Reumatoide.	10
III.3.- Diagnóstico.	14
IV.- HEMOFILIA.	15
IV.1.- Mecanismo de Activación de la coa- gulación.	16
IV.2.- Papel del Factor VIII.	19
IV.3.- Inhibidores de la Coagulación.	20
IV.4.- Diagnóstico de Laboratorio.	22
IV.5.- Tratamiento.	23
IV.6.- Materiales Terapeuticos para el Tratamiento de la Hemofilia.	25
IV.6.a.- Plasma.	25
IV.6.b.- Crioprecipitado.	25
IV.6.c.- Concentrado de Factor Antihemo- fílico Humano (PAH)	26

IV.6.d.-	Preparados de FAH Animal.	26
IV.6.e.-	Concentrados Liofilizados de Globulina Antihemofílica.	27
V.-	ARTRITIS HEMOFÍLICA.	28
V.1.-	Cuadro Clínico.	30
V.2.-	Tratamiento.	36
V.2.a.-	Sinovectomía.	40
V.2.b.-	Debridación de Articulación.	42
V.2.c.-	Exploración Radio-Isotópica de la Articulación Hemofílica.	42
V.2.d.-	Resumen del tratamiento de la Artropatía Hemofílica.	43
VI.-	PRUEBAS DE LABORATORIO.	45
VI.1.-	Pruebas para Artritis Reumatoide.	45
VI.1.a.-	Velocidad de Sedimentación Globular. (VSG)	48
VI.1.b.-	Proteína C Reactiva.	48
VI.1.c.-	Inmunolectroforesis.	49
VI.1.d.-	Factor Reumatoide.	50
VI.1.e.-	Celulas de Lupus Eritematoso (LE).	51
VI.1.f.-	Antiestreptolisina "O".	51
VI.1.g.-	Acido Úrico.	52
VI.1.h.-	Líquido Sinovial.	53
VI.2.-	Pruebas para Hemofilia.	46

VI.2.a.- Tiempo de Coagulación de la Sangre completa.	55
VI.2.b.- Tiempo de Sangrado.	55
VI.2.c.- Retracción del Coágulo.	56
VI.2.d.- Tiempo de Trombina (TT).	56
VI.2.e.- Tiempo de Protrombina	57
VI.2.f.- Tiempo de Protrombina Parcial(PTT)	57
VI.2.g.- Tiempo de Tromboplastina Parcial.	58
VI.2.h.- Generación de Tromboplastina.	58
VI.2.i.- Recuento de Plaquetas.	59
VI.2.j.- Determinación de la Cuantificación de la Actividad del Factor VIII.	60
VI.3.- Pruebas de Rutina	46
VII.- DISCUSION.	61
VIII.- CONCLUSIONES.	65
IX.- BIBLIOGRAFIA.	68

A N E X O S .

FIGURA No. 1	9
FIGURA No. 2	18
CUADRO No. 1	12
CUADRO No. 2	24
CUADRO No. 3	32

R E S U M E N

La artritis hemofílica es una enfermedad que presenta --- las características de la artritis reumatoide y la hemofilia "A", las cuales hacen que los pacientes queden incapacitados. Es adecuado diagnosticar esta enfermedad de acuerdo con pruebas de laboratorio que nos sirvan de apoyo; como son : las - pruebas hematológicas, bioquímicas e inmunológicas que puedan identificar plenamente a la enfermedad, así como también de - las pruebas requeridas para el control de los problemas primarios y secundarios de la enfermedad y cuidar de los riesgos - que involucra la terapia y que puede llegar a causar la muerte del paciente.

I.- INTRODUCCION.

Las enfermedades reumáticas son tan antiguas como la historia de la humanidad. Desde la época de la medicina Griega se habla del reumatismo como un "fluido tóxico que cafa a -- las articulaciones".

Estas enfermedades se caracterizan por afección de los -- huesos, músculo, tejidos y las articulaciones, así como, los tejidos periarticulares.

La Reumatología es una rama de la medicina relacionada -- con un grupo heterogéneo de enfermedades y desórdenes que -- afectan comunmente el sistema locomotor, por esta razón se -- aclara su significado según el lugar de afección.

Artritis significa simplemente inflamación de una articu- -- lación. Su origen puede provenir de procesos primarios pato- -- lógicos de las estructuras de tejido conectivo, así como -- también, de desórdenes en función o como manifestación de una enfermedad sistémica.

La artritis reumatoide es una de las enfermedades más -- importantes, que se caracteriza por una inflamación crónica, a -- menudo incapacitante, acompañada por destrucción de varias articulaciones del cuerpo. La artritis involucra esencial- -- mente las articulaciones sinoviales del cuerpo. La membrana sinovial se inflama, debido a que se produce un derrame del líquido sinovial en el interior de la articulación . (46)

La membrana sinovial se levanta y forma pliegues llamados "vellos", se extiende además sobre la superficie del cartílago articular destruyendo y lesionando el cartílago y el hueso subyacente, siendo ésto una característica significativa de la enfermedad. Las dos superficies óseas de la articulación tienen una fricción forzada, lo cual conduce a la restricción severa del movimiento. Por otra parte el debilitamiento asociado de ligamentos y tendones pueden provocar la dislocación de la articulación, causando la inestabilidad parcial.

Aunque la artritis reumatoide es básicamente una enfermedad de las articulaciones se manifiesta en otros tejidos. Se caracteriza por presentar nódulos, que se localizan bajo la piel en los sitios dañados, especialmente en los codos y en muchos órganos internos, junto con la inflamación ocasional de los vasos sanguíneos.

La causa de la artritis reumatoide aun no ha sido bien definida. Hay multitud de teorías; dentro de las cuales se incluyen: disfunción metabólica, deficiencia dietética, desbalance en las funciones del sistema nervioso y anomalías en el sistema endócrino. (46)

Algunos datos muy conocidos muestran que la actividad reguladora de las hormonas hace desaparecer la artritis reumatoide (en pacientes embarazadas disminuye en un 75 %). (46)

Aun cuando la etiología de la artritis reumatoide es desconocida, los estudios de su patogénesis sugieren que es una enfermedad del sistema inmune extravascular. Algunos tipos

se diagnostican acertadamente por los estudios patológicos y clínicos, los cuales hacen posible su diferenciación.(53)

Debido a los resultados de laboratorio que son altamente variables y no específicos, el diagnóstico dependera de las repetidas y cuidadosas observaciones, así como de la documentación histopatológica.

La historia clínica es muy importante para la diferenciación de la artritis reumatoide.

En relación al manejo de la artritis hemofílica se observan problemas en la coagulación, específicamente en la hemofilia "A" que es provocada por una anomalía del Factor VIII; ésta se transmite por herencia ligada al sexo en donde el trastorno hematológico se presenta solo en los varones.

La artritis hemofílica es una de las manifestaciones más dolorosas de las enfermedades de la coagulación heredada (a excepción de la deficiencia del Factor V), rara vez puede manifestarse como una hipoprotrombinemia inducida por fármacos anticoagulantes. (46)

En artritis hemofílica se presentan daños en una o más articulaciones desarrollando incapacidad motora provocada por inflamación en la bolsa sinovial con hemorragia, este tipo de padecimiento se pone de manifiesto en pacientes jóvenes; presentándose según Volkman como uno de los procesos reumáticos más atípicos.(46)

La hemorragia en la cavidad sinovial de la articulación provoca un proceso inflamatorio con infiltración de células

plasmática encontrándose en este proceso, cuando es crónico, derivados eritrocitarios, como cristales de hemosiderina y -- hemoglobina en degradación. (46)

La hemartrosis es la presencia de hemorragia en las articulaciones , presentándose aproximadamente en un 80 a 90 % de pacientes hemofílicos en los cuales la severidad de la enfermedad se manifiesta con hemorragia articular en el hueso subcondrial y en los músculos con sangrados internos. (41,46,90)

II.- OBJETIVO .

Realizar la revisión bibliográfica de la Artritis hemofílica y su diagnóstico por pruebas de laboratorio utilizando las pruebas que se realizan para la determinación de Artritis Reumatoide y Hemofilia.

III.- GENERALIDADES.

III.1.- ARTRITIS REUMATOIDE.

Los huesos del esqueleto están unidos entre sí de diferente manera, algunas de las uniones o articulaciones son rígidas (sinartrosis); otras son semi móviles (anfiartrosis); y - otras más, son móviles (diartrosis). (90)

Desde un punto de vista estructural, las articulaciones - también se diferencian en base al tipo de tejido que las caracteriza por el área de unión, sobre esta base las distintas articulaciones se clasifican en : Articulaciones Fibrosas, - Articulaciones Cartilaginosas y Articulaciones Sinoviales.

III.1.a.- ARTICULACIONES FIBROSAS. Las superficies óseas de - estas articulaciones están sujetas entre sí por tejido conectivo intermedio.

III.1.b.- ARTICULACIONES CARTILAGINOSAS. Estas articulaciones son de dos tipos: Sínfisis y Sincondrosis. En la Sínfisis, - la superficie ósea adyacente está unida por un disco o placa de tejido. Tales articulaciones no están completamente móviles. En la Sincondrosis el tejido que une las partes óseas - es cartilago hialino, esta unión rígida, también es una sinartro^sis.

III.1.c.- ARTICULACIONES SINOVIALES. Las articulaciones sinoviales conocidas como diartrosis es el tipo de articulación -

que une a los huesos tubulares de las extremidades. Estas articulaciones "verdaderas" se distinguen por la presencia de un espacio articular, éste se encuentra cerrado por una cápsula que mantiene juntas a las extremidades de los huesos y en cuya formación intervienen ligamentos y tendones, tal tejido capsular ligamentoso está revestido por una membrana sinovial donde se articulan las extremidades óseas. En algunas articulaciones sinoviales, el espacio articular está dividido completa o incompletamente por un menisco. (90)

La membrana sinovial es delgada pero bien definida, con un revestimiento desprendible muy vascular que cubre la superficie interna de una cápsula articular y tiene una delgada capa de líquido sinovial, éste es un lubricante viscoso mucoso de las articulaciones. (41,100)

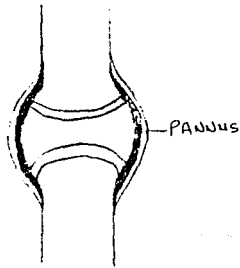
Además la membrana sinovial cubre cualquier ligamento intraarticular y tendones presentes en la articulación diartrodial, la cual es una envoltura de tejido conectivo algo elástica. (101)

De acuerdo con el contenido bioquímico del líquido sinovial se observa que los niveles de glucosa, nitrógeno y ácido úrico es aproximadamente el mismo que en el plasma sanguíneo, el contenido de cloruros y carbonatos es más alto en el líquido sinovial que en el plasma, las concentraciones de sodio, potasio y magnesio son más bajas en el líquido sinovial. (30, 90)

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica de las articulaciones, en donde la membrana sinovial se inflama y es infiltrada por células inflamatorias (leucocitos, polimorfonucleares, linfocitos y monocitos), se levanta y forma pliegues, se extiende además sobre la superficie del cartilago articular y forma una masa de tejido llamado Pannus, produciendo "erosiones" en el hueso subyacente, hecho característico de la enfermedad (Fig. No. 1). (30,90)

FIGURA No. 1

DIAGRAMA DE UNA EROSION REUMATOIDE. (30)



III.2.- DIFERENTES TIPOS DE CLASIFICACION DE ARTRITIS REUMATOIDE.

La artritis se puede dividir por su estado patológico en: Aguda, Subaguda y Crónica; es importante dividir la artritis en la forma aguda y crónica, por lo que casi todas las artritis agudas pueden pasar de una fase subaguda a crónica.

La mayoría de los casos de artritis pueden pertenecer a los siguientes grupos:

- 1.- Casos frecuentemente infecciosos producidos por un microorganismo específico.
- 2.- Casos posiblemente infecciosos pero de etiología desconocida.
- 3.- Casos representativos de formas degenerativas de artropatías.
- 4.- Casos en que la artritis es resultado de un manejo directo de la articulación.
- 5.- Casos de artritis metabólica (como la gota).

En la actualidad se toma en cuenta para la clasificación de la enfermedad las alteraciones anatomopatológicas de tejido, rasgos clínicos y la etiología.

Para el desarrollo del presente trabajo se utilizará la -
terminología y clasificación aprobada por la American Rheuma-
tism y Association incorporandose a ésta la clasificación de
la Asociación de Nueva York que aunque tiene más claridad no
es oficial. Cuadro No. 1. (46).

CUADRO No. 1

CLASIFICACION DE LA ARTRITIS ELABORADA POR LA ASOCIACION DE REUMATISMO DE NUEVA YORK. (46)

- A. Artritis infecciosa de etiología demostrada.
- B. Posiblemente infecciosa: Etiología no demostrada:
 - 1. Artritis de reumatismo poliarticular agudo.
 - 2. Artritis reumatoide (atrófica, infecciosa crónica, poliartritis crónica).
 - a). Tipo adulto.
 - b). Tipo juvenil (enfermedad de Still).
 - c). Espondilitis anquilosante (de Marie-Strümpell).
 - d). Artritis esporádica.
 - 3. Artritis asociada con diversas infecciones.
- C. Artropatías degenerativas:
 - 1. Osteoartritis (Hipertrófica, degenerativa, artrosis):
 - a). Generalizada.
 - b). Localizadas.
 - 1). Secundarias a traumatismo.
 - 2). Secundarias a anomalías estructurales.
 - 3). Secundarias a artritis infectiva previa.
 - 4). De causa desconocida.
- D. Artritis asociada con trastorno de metabolismo:
 - 1. Gota.
 - 2. Otras.
- E. Artritis de origen neuropático.

continuación del cuadro No. 1

F. Neoplasias articulares: quistes, xantomas, hemangiomas, tumores de células gigantes, sinoviomas.

G. Alteraciones articulares de origen mecánico.

1. Artritis traumáticas.
2. Perturbaciones articulares secundarias a anomalías posturales.

H. Formas diversas:

1. Manifestaciones de enfermedades generales:
 - a). Artritis de la enfermedad del suero.
 - b). Artritis de la hemofilia.
 - c). Hidroartrosis intermitente.
 - d). Osteoartropatía pulmonar.
 - e). Histerismo articular.
2. Perturbaciones articulares locales:
 - a). Necrosis óseas asépticas:
 1. Secundarias a contusiones, fracturas.
 2. De etiología desconocida.
 - b). Osteocondritis disecante.
 - c). Osteocondromatosis.

III. 3.- DIAGNOSTICO.

Para el diagnóstico de esta enfermedad es importante conocer cada una de las características del paciente con artritis reumatoide como es: la edad de ataque, severidad, prognosis y número de nódulos. (46, 101)

Los signos característicos de la enfermedad son: fiebre, temperatura local, inflamación, rigidez matutina, dolor, fatiga, malestar entre otras.

El exámen físico que se realiza en los pacientes reumáticos debe ser tan completo que no excluya a la exploración general de ningún sistema, así como la columna vertebral, articulaciones periféricas, tendones y músculos. (101)

Para el diagnóstico general de la enfermedad reumática, el laboratorio usa como pruebas de rutina, la química sanguínea, biometría hemática y pruebas reumáticas (proteína C reactiva, factor reumatoide, cuantificación de estreptolisina). (39)

IV.- H E M O F I L I A .

La hemofilia es probablemente tan antigua como la propia historia de los pueblos del viejo mundo, pero la difusión de sus conocimientos se debe en gran parte a los descendientes - de la Reina Victoria (conocida como la enfermedad de los --- Reyes). (54,113)

Otto fué quien primero demostró que la enfermedad hemofílica está ligada al sexo, quedando limitada a los varones, -- siendo las hembras portadoras. Listen en 1819, notó la lenta coagulación de la sangre, pero fué hasta 1893 cuando Almot -- Wright desarrolló una técnica para medir el tiempo de coagu-- lación en esta enfermedad y observó que era muy prolongada. En 1911 Addis en un experimento demostró que una fracción de globulina preparada por dilución y acidificación del plasma - normal, podría corregir el defecto de la coagulación hemofi-- lica, sin embargo, no fué hasta 1936 cuando Patch y Taylor -- confirmaron que en efecto la hemofilia se debía a una defi-- ciencia de una fracción globulínica nombrada " globulina --- antihemofílica o factor antihemofílico ". (22)

La hemofilia "A" es producida por la deficiencia del Fac- VIII y es de carácter recesivo ligado al sexo. Esta enferme- dad se caracteriza por la alteración del mecanismo fisiológi- co de la hemostasis, con tendencia a la formación de hemato-- mas y hemorragias. (5, 14)

La hemostasis es el conjunto de mecanismos vasculares y plasmáticos que mantienen la circulación sanguínea intacta.

(29)

Es conveniente clasificar la severidad de la hemofilia en tres grupos principales : Grave, Moderada y Leve.

- Los casos graves tienen menos del 1 % del Factor VIII, la mayoría sufre de hemartrosis y defectos en la hemostasis.
- Los casos moderados tienen niveles de Factor VIII que oscilan del 1 al 5 %, la mayoría de los pacientes sufren de hemartrosis ocasionales llegando a la edad adulta sin deformidades mutilantes.
- Los casos leves tienen niveles de Factor VIII que varían del 6 al 30 %, estos pacientes sufren raramente de hemartrosis y llevan una vida activa prácticamente normal. (113)

IV.1.- MECANISMO DE ACTIVACION DE LA COAGULACION.

El proceso de coagulación sanguínea es un mecanismo de activación enzimática en cadena, que puede ser iniciado por diversas causas, que de superar los mecanismos inhibidores naturales llevan a la formación de un coágulo de fibrina, esta activación de los factores plasmáticos de la coagulación no se produce como un fenómeno independiente y aislado, sino relacionado e influenciado por cambios en los elementos

celulares sanguíneos especialmente en las plaquetas y en los vasos sanguíneos constituyendo en su conjunto el mecanismo de la hemostasis. (116)

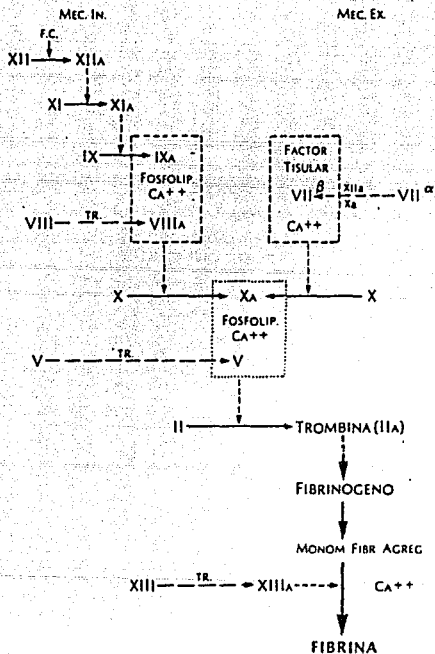
En los primeros trabajos sobre el esquema de la coagulación sanguínea se postuló que el mecanismo de activación --- tiene tres etapas importantes :

- La generación de la "tromboplastina", "activador de la protrombina" o "protrombinasa".
- La generación de trombina.
- La formación de fibrina.

La generación de tromboplastina (primera fase de la coagulación sanguínea), esta enzima o complejo activador no se encuentra de manera circulante sino que se genera durante la activación de la coagulación, lo que puede ocurrir por un --- doble mecanismo o vías de activación: Extrínseco e Intrínseco. (43,49,113,116)

Los mecanismos mencionados anteriormente se representan en la figura No. 2, donde se observa el mecanismo intrínseco, debido a la deficiencia del Factor VIII.

FIGURA No. 2



Representación esquemática del mecanismo de la coagulación de la sangre. (116)

IV.2.- PAPEL DEL FACTOR VIII.

El factor antihemofílico o Factor VIII es de gran importancia en el área hematológica, y en el tratamiento adecuado en hemofilia "A" por lo que es importante tener un amplio conocimiento de su función, síntesis, composición química y actividad bioquímica de este factor.

El Factor VIII es un compuesto proteico, concretamente una glicoproteína del plasma que participa en la vía intrínseca de la coagulación en donde funciona como un cofactor en la reacción que determina que sea activado el Factor X, por lo que resulta necesario para la formación de fibrina.

En otros experimentos posteriores se han demostrado que con el Factor IXa (activado), forma el complejo con el Factor VIII en presencia del ión calcio y fosfolípidos para activar al Factor X. Debe de existir cuando menos el 40 % de la concentración normal del Factor VIII para que se forme un buen coágulo. (4,20,44,71,94)

El lugar de síntesis del Factor VIII sigue siendo en la actualidad desconocida. Existen datos que describen a la globulina antihemofílica como un compuesto proteico. (85,94)

Según la estructura del Factor VIII se dice que es una molécula bifuncional compuesta por dos fracciones:

- Una fracción del complejo Factor VIII que tiene actividad procoagulante y es designado como Factor VIII:C, que es la responsable de la corrección del tiempo de --

coagulación de un plasma hemofílico.

- El otro componente más grande comprende la mayoría de la masa proteínica, es generalmente designada proteína Factor VIII-Relacionada (VIII:R) o Factor de Von Willebrand. (5,10,20, 35,74,76,94,116)

El Factor VIII es sumamente lábil perdiendo el 50 % de -- actividad en 12 horas, en sangre fresca a 4^oC. In vivo se -- observa una pérdida de actividad del 50 % en un rango de 8 a 24 horas, sin embargo, es más estable en plasma fresco congelado entre -20 y -30^oC. Mediante liofilización y almacenamiento a -40^oC, se puede preservar el Factor VIII por un año o más. (10,71,94)

La deficiencia del Factor VIII es de origen congénito y -- tiene como resultado la hemofilia "A" o clásica, en la cual -- el sangrado repetido en las articulaciones (hemartrosis), a nivel mucosa, riñones y otros órganos puede producir la invalidez o la muerte. (67,71).

IV.3.- INHIBIDORES DE LA COAGULACION.

Los inhibidores son un conjunto de antagonistas normales circulantes que bloquean la activación de los factores de -- coagulación.

La aparición de estos inhibidores circulantes en los pacientes hemofílicos son una complicación muy seria debido a que estos inhioidores inactivan específicamente y de una ma-

nera rápida al Factor VIII, haciendo la terapia sustitutiva - difícil; a veces imposible, se han definido estos inhibidores como "componentes anormales de la sangre que inhiben la coagulación sanguínea normal". Estas sustancias antagonistas se han agrupado de manera convencional bajo la denominación de "anticoagulantes circulantes" o "inhibidores adquiridos de la coagulación".

Estos inhibidores están presentes de 5 - 10 % en los pacientes con hemofilia dando como resultado hemorragias peligrosas ya que el factor transfundido es rápidamente inactivado. (3, 47, 116)

Para el diagnóstico de los inhibidores del Factor VIII, se utiliza la prueba de tromboplastina parcial practicado a una mezcla de plasma normal y plasma del paciente, si el tiempo de la mezcla se aproxima más al del problema que al del control debe de sospecharse de un inhibidor.

A los enfermos hemofílicos con inhibidores se han clasificado en dos grupos, en base al tiempo que el enfermo tarda en presentar inhibidores contra el Factor VIII y el título que presente:

- Enfermos de alta respuesta son pacientes en quienes su tratamiento se complica gravemente y tiene una alta respuesta inmunológica.
- Enfermos de baja respuesta inmunológica y el tratamiento sustitutivo con el Factor VIII es más eficaz. (52,64,80,84,85,96,111,116)

IV.4.- DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

Teniendo el diagnóstico clínico, el siguiente problema es establecer el diagnóstico exacto con la ayuda de las pruebas de laboratorio, desafortunadamente no hay pruebas exclusivas para excluir o incluir a todos los hemofílicos, por lo que es necesario apoyarse en diversas pruebas.

Con las siguientes pruebas de laboratorio podemos darnos cuenta a que nivel se encuentra la lesión, si está a nivel de mecanismo vascular, plaquetario o coagulación:

- Anormalidades del sistema vascular:
 - Prueba de torniquete.
- Anormalidades plaquetarias:
 - Conteo de plaquetas.
 - Tiempo de sangrado.
- Anormalidades de la coagulación plasmática:
 - Tiempo de protrombina.
 - Tiempo de tromboplastina Parcial.
 - Tiempo de trombina.

En las pruebas de anormalidades de la coagulación plasmática se encuentran las enfermedades hemofílicas y la deficiencia de algunos factores de coagulación. (18,116)

IV.5.- TRATAMIENTO . . .

De acuerdo a las observaciones y estado clínico del paciente, se aplicará la terapia sustitutiva a base de factores de coagulación y por consiguiente el tratamiento de restitución para la enfermedad.

En la deficiencia de los factores de coagulación, el objeto del tratamiento de restitución es elevar la concentración del factor de coagulación y mantener el nivel que permita alcanzar la hemostasis; el nivel del factor varía de acuerdo con el grado de la hemofilia. (Cuadro No. 2)

El cuadro número 2 muestra el nivel aproximado de Factor VIII necesario para que exista la posibilidad de controlar y prevenir las hemorragias. Los niveles que aparecen solo deben de servir de guía aproximada, puesto que hay considerables variaciones biológicas del paciente las cuales deben de tomarse en cuenta. (118)

CUADRO No. 2

NIVELES APROXIMADOS DE FACTOR VIII NECESARIOS PARA
LA HEMOSTASIS EN DIVERSAS LESIONES.

Lesiones	Niveles del Factor VIII deseado en la sangre - del paciente inmediatamente después de la - transfusión (% del normal medio).	Dosis de - Factor VIII U/Kg. peso corporal.
Hemartrosis espón- tanea menor y hema- tomas musculares.	15-20 (0-5)	10-15
Hemartrosis grave y hematomas muscu- lares y hematomas en situaciones pe- ligrosas.	20-40 (5-10)	15-20
Intervención qui- rúrgica importan- te.	80-1000 (o menos si las transfusiones - se administran c/6 u 8 hrs.)	40-50

NOTA: Unidad de Factor VIII es la cantidad que hay en un mi-
lilitro de plasma citratado normal fresco de composi-
ción media. Los valores entre parentesis son los nive-
les aproximados a que desciende el Factor VIII al cabo
de 24 hrs. de recibir el paciente la dosis. (118)

IV.6.- MATERIALES TERAPEUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA.

IV.6.a.- P L A S M A .

Años atrás fué un producto fundamental para el tratamiento de reposición del Factor VIII, y aun se sigue empleando en algunos centros que carecen de otros materiales terapéuticos. En general el plasma congelado fresco que permanece almacenado a -20°C por un tiempo inferior a los tres meses conserva aproximadamente un 50 % de su actividad original del Factor VIII en un 15-20 % del valor normal y permite controlar hemorragias leves, aunque es difícil conseguir niveles terapéuticos superiores a éstos únicamente por transfusión de plasma. (111)

IV.6.b.- C R I O P R E C I P I T A D O . (CRIO)

El crioprecipitado es un agente terapéutico eficaz para el tratamiento de hemofilia, en las hemorragias tanto leves como agudas y para el control de sangrado en una intervención quirúrgica. (4,78).

IV.6.c.- CONCENTRADO DE FACTOR ANTIHEMOFILICO HUMANO. (FAH)

Este material es muy soluble y de potencia suficiente --- para permitir la administración de dosis efectiva de Factor - VIII en el tratamiento de hemorragias leves; dosis que por su pequeño volumen puede ser inyectado .

El FAH es muy importante para el tratamiento de los pa- cientes que poseen anticuerpos de Factor VIII, por desgracia son caros, lo que ha limitado hasta ahora su utilización en gran escala. (13,111)

IV.6.d.- PREPARADOS DE FAH ANIMAL.

Debido a las grandes desventajas que presenta este mate- rial, únicamente se recomienda para el tratamiento de emergen- cia en hemorragias graves que hacen peligrar la vida.

Es efectiva hemostáticamente de 7-10 días y se restringe su uso en terapias futuras por respuesta inmune del paciente.

Tanto los preparados de FAH humano y animal se han utili- zado con éxito en diversas ocasiones para controlar la hemo- rragia en hemofílicos y en intervenciones quirúrgicas.(13,111)

**IV.6.e.- CONCENTRADOS LIOPILIZADOS DE GLOBULINA
ANTIHEMOPILICA.**

Es un preparado de plasma disponible como polvo liofilizado para restitución del Factor VIII, empleado en cirugía -- mayor, en casos de hemorragia y tratamiento de hemorragias en niños disminuyendo el problema inmunológico. (13,111)

V. - A R T R I T I S H E M O F I L I C A .

Solamente dos enfermedades son asociadas con el sangrado de las articulaciones por causa de evidencias de la Artropatía Hemofílica. La primera es la hemofilia "A" o clásica -- (descrita anteriormente) y la segunda es la enfermedad de -- Christmas (Hemofilia "B"). (7, 46)

La hemartrosis es una manifestación hemorrágica de la hemofilia. Los traumatismos más triviales originan hemorragias en diversas localizaciones, pero las más características son en las articulaciones. El comienzo de la hemartrosis es con frecuencia súbita, acompañándose de dolor intenso, calor, tumefacción e inmovilización articular en flexión. La hemorragia puede producirse directamente en la cavidad articular o -- bien en la epífisis o diáfisis de los huesos. Las afecciones más frecuentes son en codo, rodilla, tobillo, cadera, hombros y muñecas. (7,46,116)

La hemartrosis tiende a repetirse en las articulaciones -- afectadas y la reabsorción será cada vez menor, con mayor y -- progresivo daño articular, provocando primero deformidades -- mayores con limitación funcional, con erosión , pérdida del -- cartilago, destrucción del hueso y en último término la anki- -- losis del hueso. (72, 100,117)

La artropatía hemofílica es debida al sangrado recurrente en las articulaciones y es frecuentemente causada por severa

incapacidad, aunque los mecanismos que lo provocan no han sido bien esclarecidos. Esto es debido a que se han evaluado pocas muestras, los estudios han sido realizados principalmente en animales.

En forma general se pueden distinguir dos estados de la artropatía hemoflica :

- Una temprana reacción del sangrado intraarticular que finalmente se le asigna la reacción vista en artritis reumatoide.
- Una posterior degeneración del cartilago y similar destrucción de las articulaciones que pueden ser encontradas también en osteoartritis y artritis reumatoide.

El estado temprano es caracterizado por hipertrofia sinovial, depósitos de hemosiderina en células fagocíticas, agregación focal de las células inflamatorias perivascular y trombosis temprana de los tejidos sinoviales, también existe una infiltración de linfocitos, células plasmáticas y células gigantes. (7,46,)

V.1.- CUADRO CLINICO.

La artropatía se divide en tres categorías clínicas: Aguda, Subaguda y Crónica.

- Hemartrosis Aguda: Las articulaciones más afectadas en forma decreciente son la rodilla, codo, cadera, espalda y raramente la espina. El sangrado dentro de las articulaciones desarrolla trauma severo lo que hace difícil su manejo. La articulación aparece rígida, inflamada y caliente, el movimiento está restringido por la hemartrosis y dolor. Una característica importante de esta artropatía, es la rápida respuesta a la administración de los factores de la coagulación. (46)
- Hemartrosis Subaguda: Se desarrolla después de dos o más hemartrosis agudas. En estas condiciones persiste la molestia dependiendo del tratamiento. El líquido sinovial está turbio y espeso, existe una restricción moderada del movimiento de la articulación. (46)
- Hemartrosis Crónica: Se desarrolla después de una complicación de las articulaciones subcutáneas, está presente por 6 o más meses. Los cambios destructivos ocurren hasta llegar al estado final de la artropatía hemofílica, con contracción fibrótica y destrucción total de la articulación. (46)

En base al estudio radiológico y sus características se reportó otra clasificación en diferentes grados: (69)

- Grado I: La densidad es incrementada en la membrana sinovial asociada con el ensanchamiento de la epifisis y/o erosión del cartilago en el margen articular.
- Grado II: Se presenta estrechamiento del espacio articular, incrementa la trabeculación o irregularidad del hueso subcondrial y quistes subcondrial, produciendo ligeros signos de deformidad articular tales como pies varus o zambo y una muy leve incongruencia articular.
- Grado III: Existe destrucción marcada del cartilago, deformidad rotacional marcada e incongruencia rotacional.
- Grado IV: Hay destrucción articular avanzada con deformidades severas, destrucción del hueso subcondrial, y destrucción total del cartilago. (Cuadro No. 3)

El cuadro No. 3 muestra no sólo las deformidades hemofiliacas tempranas que comienzan y de cómo rápidamente su severidad se incrementa durante los años de crecimiento, aunque para la inmovilidad temporal se prefiere el entablillado, el cual ayuda a recobrase de la hemartrosis y de sangrados musculares. El tratamiento de plasma alivia el dolor rápidamente. (3, 69)

CUADRO No. 3

DEFORMIDADES DE ARTICULACIONES EN PORCENTAJE (%)
EN LOS GRADOS II, III y IV. (3)

Deformidades	EIDADES DE GRUPO			
	0-4	5-11	12-SL	SL-30
% grado II	80	58	48	52
% grado III	20	27	32	28
% grado IV	0	15	20	20

SL. Edad Escolar (Secundaria-Profesional).

El grado I es omitido por que no presenta deformidades.

El peso del cuerpo constituye el traumatismo de las articulaciones, que determina el sangrado intraarticular.

Otras de las características que se presenta en la hemartrosis aguda es la presencia de un aumento en el volumen, alteración de la temperatura, enrojecimiento y dolor. También puede presentarse fiebre con leucocitosis. Si el sangrado es ligero presenta remisión en pocos días, pero los signos inflamatorios pueden durar semanas o meses y evolucionar hacia la cronicidad con engrosamiento sinovial y sensación remitente a la palpación. (69)

Cuando la artritis hemoflica se hace crónica se acompaña con sinovitis y hemosiderosis, crecimiento óseo con deformidad articular y tendencia a la contractura en flexión; la hemorragia puede ser intramuscular y formar un hematoma que cuando alcanza cierta dimensión, es capaz de comprimir una arteria y causar la necrosis de un miembro (con frecuencia el muslo). (69)

Durante los períodos de la hemartrosis la presión intraarticular es elevada, quizá contribuye a la destrucción de la articulación. (72)

El crecimiento aumentado de la epífisis en hemofilia puede ser debido al crecimiento del tejido vascular, en los vasos sanguíneos de la epífisis que es parte de la reacción de la sangre en la articulación. Los componentes productivos y destructivos que son encontrados en osteoartritis y artropatía hemoflica pueden ser también una respuesta a la configu-

ración alterada de la superficie articular del hueso y a la posición anormal de la articulación.

Se han encontrado coágulos en las articulaciones hemoflías y de ahí, que la viscosidad del líquido sinovial hemofliaco puede ser atribuido al elevado nivel de plasmina, aunque los niveles no se han cuantificado, sin embargo, se conoce que la tromboplastina no está presente en el líquido de las articulaciones hemoflicas en cantidades considerables, mientras que en el tejido sinovial se han encontrado grandes cantidades de activadores de plasminógeno. La plasmina es activa endotelialmente durante una hemorragia aguda.

Harris y Cole. identificaron colagenasa en el líquido sinovial.

El incremento en el número de linfocitos polimorfonucleares sobre el número normal presente en sangre es debido a la quimiotaxis de la enzima hidrolítica fosfatasa ácida.

Se encontró que esta enzima aumenta en el sinovium hemofliaco, también en el fluido articular hemofliaco.

Granada y cols. midieron la actividad enzimática en las articulaciones hemoflicas usando fosfatasa ácida por medio de dos factores se comenzó el estudio de las proteasas sinoviales en artritis hemoflica; una fué la evidencia de la fagocitosis del material poco digerible, permite un gran aumento en la liberación de proteasa, incluyendo colágeno, el segundo fué que en, la artritis reumatoide, en sinovitis proliferativa producen grandes cantidades de enzima proteolítica

y, existen grandes depósitos de pigmentos que contienen hierro dentro de las células sinoviales. (72)

La artropatía se encontró en pacientes con hemocromatosis debido a la sobrecarga de hierro que puede ser idiopática, -- como un error congénito en el metabolismo, caracterizada por depósito de pigmentos férricos en diversos órganos y tejidos, que evolucionan después hacia la fibrosis, puede ser también de origen exógeno, debido a un exceso de ingestión de hierro, ya sea por la dieta a través de los medicamentos o bien por transfusiones repetidas como se observa en pacientes con talasemia. (69)

El hierro es demostrable en todas las capas del sinovium intra y extracelularmente en hemocromatosis de origen exógeno y en artropatía hemofílica, el hierro intracelular puede inhibir la hidrólisis de pirofosfato de calcio. (46)

Puede encontrarse calcio en asociación con el hierro en articulaciones del tobillo del paciente politransfundido, induciendo la hemocromatosis. El hierro altera el pH del líquido sinovial, el alto contenido de hierro en este líquido hemofílico puede influenciar la producción de procólgeno de células blancas sanguíneas encontradas por Oronsky y cols., en líquido sinovial reumatoide. Sin embargo la fisiopatología de la destrucción articular de hemofilia no es clara. (7)

V.2.- TR A M I E N T O .

Los objetivos del tratamiento son: detener la hemorragia, aliviar el dolor, restaurar la función articular y prevenir - los cambios articulares crónicos. Los métodos utilizados incluyen el reemplazo del factor coagulante, inmovilización de la articulación afectada, mantenimiento y restauración funcional articular, así como el establecimiento de un programa de rehabilitación. (47)

El control de sangrado en hemartrosis es tratado por reemplazamiento del Factor VIII usando concentrados de factor obtenido de plasma congelado fresco. (7,8)

La terapia de mantenimiento de reemplazo rápido del Fac-tor VIII por infusión de plasma fresco congelado, crioprecipi- tado, o globulina antihemofílica, en dosis de 10-15 U/kg. de peso de Factor VIII es generalmente suficiente en un 15-20 % arriba de lo normal, controlándose en su mayoría las hemor-ragias articulares. (47)

Bigg y Mac Farlane encontraron que los sangrados espontá- neos en las articulaciones y músculos tienen consecuencias incapacitantes apareciendo solamente en pacientes con hemofilia severa cuando tienen niveles de Factor VIII más bajas del 1 %. Demostraron que el sangrado severo tiende a ocurrir principal- mente después de la operación quirúrgica en pacientes con he-mofilia, con niveles de Factor VIII más altos del 15 %. Es-

tos pacientes raramente tienen hemartrosis y las deformidades de las articulaciones no son desarrolladas. (13)

Se han comparado dosis de 7, 14, 20 U/Kg de Factor VIII - para hemartrosis de rodilla, codo y tobillo. Los sangrados - leves respondieron a 7 U/Kg de dosis programada; empeorando - los grados de sangrado de rodilla a bajas dosis. (8)

En la mayoría de los pacientes el reemplazo con el factor adecuado en suficiente cantidad produce reversión completa - (aunque temporal) de la tendencia hemorrágica. La terapia de reemplazo fué simplificada por Pool y Shannon que en 1965 informaron que habían empleado su método de precipitación de -- crioprecipitado, rico en Factor VIII, dándose al inicio de la hemorragia, el cual ha sido por algunos años el tratamiento - más adecuado para las hemorragias musculo-esquelético. (3)

Las técnicas de reemplazamiento de mayor éxito para la -- artropatía hemofílica es la terapia de Factor VIII, usando - plasma fresco, CRIO, y globulina antihemofílica. (46)

Cuando las hemartrosis son tensas y accesibles, deberán - aspirarse bajo adecuada terapia de reemplazamiento. Kerr, -- quien llevó acabo las punciones en las articulaciones de rodilla con hemorragia aguda, dá gran importancia a los peligros de tales punciones, como la afección articular y la provocación de una nueva hemorragia.

La permanencia de la sangre en la articulación producirá invariablemente cambios en la membrana sinovial, cápsula articular " en el cartilago articular, de la misma forma que --

cuando no se realiza la punción. (108)

Las decisiones deben tomarse entre elegir la aspiración y/o el entablillado de la articulación, así como determinar cuándo iniciar la fisioterapia y cuáles analgésicos administrar.

Inicialmente la articulación afectada deberá ponerse en reposo y durante la recuperación realizar ejercicios adecuados con el fin de reavivizar la estructura. Resulta útil tener a la mano una buena variedad de férulas ajustables en caso de emergencia, especialmente para la rodilla y el codo.

Deberá incrementarse paulatimamente los ejercicios, e no ser que el paciente se halle bajo terapia de reemplazo.

Cuando se presente sangrado al intentar la movilización, es aconsejable administrar la fisioterapia bajo protección con precipitado.

El punto esencial para el manejo de estos pacientes radica en proveerles de un centro de servicios que permita la administración del plasma o crioprecipitado en la consulta externa al primer inicio hemorrágico. Inmediatamente después de que el paciente llegue a uno de estos centros, se le debe de administrar una inyección de crioprecipitado (o infusión plasmática). Es generalmente aceptado el tratamiento de una hemorragia articular con transfusiones de plasma fresco, plasma congelado o productos de concentrados de plasma. (13,69, - 108)

La utilidad de las preparaciones de concentrado de Factor VIII para la auto-administración ha disminuido grandemente la inmovilización de hemofílicos. (72)

En el caso de sangrado severo, habrá que hospitalizar al paciente. Cuando la terapia de sustitución sea rápida y adecuada, se podrá prevenir la artropatía hemofílica crónica, -- sin embargo, la hemartrosis es aun observada y puede conducir a la deformidad producida de la articulación que tiende a ser incorregible a pesar de la administración repetida del Factor VIII. Este resultado implica que los mecanismos patológicos de la degradación son establecidos por las hemorragias repetidas. (69,72)

Los pacientes hemofílicos y sus familiares deben ser instruidos adecuadamente acerca de los puntos anteriores. Es -- crítico para el paciente hemofílico poder trasladarse al hospital al primer indicio de sangrado. (69)

V.2.a.- S I N O V E C T O M I A .

La razón de la sinovectomía es la remoción del tejido inflamado el cual puede destruir eventualmente el cartilago, a través de acción enzimática o mecánica, la membrana sinovial se regenera después de la sinovectomía. Es muy importante establecer la incidencia y extensión de la inflamación recurrente. (36)

Unos autores asumen que la artropatía es debido a una alteración en la célula sinovial causada por la degradación de los componentes sanguíneos dentro de la articulación produciendo hiperplasia sinovial. (7)

Peel y Dingle, demostraron que la enzima "Captesin D" es capaz de destruir el cartilago en cultivos de tejidos, además se ha sugerido que esta enzima puede ser un factor importante en la destrucción del cartilago articular en artritis reumatoide. (26)

La sinovectomía solamente se realiza cuando los sangrados no pueden ser controlados. Hay poca información con validez, respecto a la preservación del cartilago de las articulaciones sobre el grado de cronocidad de la artropatía que puede persistir o ser prevenida por sinovectomía. (7)

El principal papel de la sinovectomía en la hemofilia es reducir la frecuencia de hemartrosis que fué reportada por -- Strorti y cols., en 1969. La sinovectomía se utiliza más en

los pacientes jóvenes que sufren de hemartrosis repetida, -- mientras que la artroplastia de reemplazo total es utilizada en los estados crónicos de la artropatía, principalmente para el alivio del dolor. (60,75)

La sinovectomía es un procedimiento útil para la conserva ción control repetido de hemartrosis y cuando la artropatía - no ha avanzado más allá del grado III. (7,72)

La sinovectomía crónica es una de las mayores complica-- ciones de la hemartrosis. El tratamiento incluye la sinovecto mía quirúrgica y sinoviartrosis con ácido osfúico, oro coloi-- dal 198⁴, Itrium 90⁵, sin embargo estas formas de tratamiento no se realizan en pacientes con inhibidores de la coagulación. (82)

Winstan y cols., encontraron evidencias clínicas de una - reacción inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide -- con fósforo fosfato crómico 32, por lo tanto usaron estos -- agentes para tratar sinovitis crónica en pacientes con hemofi lia e inhibidores de Factor VIII. (82)

Aunque la hemartrosis aguda puede ser tratada con concen-- trados de complejos de protrombina en algunos pacientes con - hemofilia e inhibidores de Factor VIII circulante; por lo que es virtualmente imposible el tratamiento de sinovectomía qui-- rúrgica en tales pacientes.

La sinovectomía de rodilla debería ser usada únicamente como un último recurso cuando hay hemartrosis repetida, tien-- de a fallar al responder a un reemplazamiento intenso de --

Factor VIII, incluyendo profilaxis (la administración regulada de Factor VIII es de una dosis de 250-500 U/días alternados). (60)

V.2.b.- DEBRIDACION DE ARTICULACION.

En asociación con la sinovectomía está la separación prominente del hueso que irrita los tendones contiguos o tejido blando causando repetidos sangrados.

Las extirpaciones de las proyecciones pueden reducir sustancialmente el número de hemartrosis en la rodilla, no involucra una prolongada recuperación, la debridación de la articulación es útil. (7)

V.2.c.- EXPLORACION RADIO-ISOTOPICA DE LA ARTICULACION HEMOFILICA.

Ha sido encontrada útil para distinción inflamatoria y no inflamatoria de artritis. El incremento rápido del isótopo en articulaciones inflamadas pueden particularmente reflejar incremento del fluido de la sangre.

Los hemofílicos leves tienen menor hemartrosis y menor complicación articular radiológicamente. La mayoría de los hemofílicos severos desarrollan una artritis mutilante a consecuencia de la hemartrosis recurrente. (100)

V.2.d.- RESUMEN DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRPATIA
HEMOPILICA. (46)

HEMARTROSIS AGUDA:

- 1.- Inmovilización de la articulación afectada con el paciente en reposo absoluto hasta que el dolor y la distensión disminuya.
- 2.- Aplicación de bolsas de hielo al principio y durante un período continuo si persiste la hemorragia.
- 3.- Se aspirará únicamente si la distensión es muy dolorosa; empléese una aguja de calibre delgado (24 ó 25).
- 4.- Agentes para corregir defectos de coagulación:
 - a) Transfusión de sangre total fresca (250-500 cm³) o de plasma fresco (100-250 cm³).
 - b) Transfusión de plasma liofilizado (100-250 cm³) o globulina humana.
 - c) Determinación del tiempo de coagulación y de consumo - de protrombina al cabo de 30 min., y después de 8 hrs. Las transfusiones se repetirán tantas veces como esté indicado.
 - d) Para la hemostasis local se usará trombina de conejo, globulinas plasmáticas de bovino o tromboplastina preparada a partir del tejido pulmonar. Se ha recomendado el veneno de víbora de Russell o de Per-de-lance.

- e) Limpiar cuidadosamente la herida a fin de que el hemostático llegue a la superficie sangrante.

HEMARTROSIS CRONICA:

- 1.- Corrección de las deformidades mediante conservadores — como tracción, aplicación de cuñas y procedimientos mecánicos.
- 2.- Sangre total, plasma fresco o fracción de plasma de Cohn si se desarrollan nuevas hemorragias.
- 3.- Evitar la manipulación.
- 4.- Utilizar la hidroterapia y los movimientos pasivos cuando sea posible.
- 5.- Proteger las articulaciones con un vendaje elástico reforzado con piezas laterales de fieltro.

VI.- PRUEBAS DE LABORATORIO .

Dentro de las investigaciones de laboratorio para enfermedades reumáticas y hemoflicas se pueden considerar diversas pruebas dentro de las cuales se mencionan las más importantes, que sirven de apoyo para el diagnóstico de cada una de las enfermedades y, en su conjunto para el diagnóstico de Artritis Hemoflica.

VI.1.- PRUEBAS PARA ARTRITIS REUMATOIDE.

Velocidad de sedimentación globular (VSG).

Proteína C reactiva.

Inmunolectroforesis.

Factor Reumatoide (FR).

Células de lupus eritematoso (LE).

Antiestreptolisina "O".

Acido úrico.

Líquido sinovial.

VI.2.- PRUEBAS PARA HEMOFILIA.

Tiempo de coagulación de la sangre completa.

Tiempo de sangrado.

Prueba de torniquete.

Retracción del coágulo.

Tiempo de Trombina. (TT).

Tiempo de protrombina. (TP).

Tiempo de Protrombina parcial. (PTT)

Tiempo de tromboplastina parcial. (TTP)

Generación de tromboplastina.

Recuento de plaquetas.

Determinación de Factor VIII.

VI.3.- PRUEBAS DE RUTINA.

Hemoglobina. (Hb)

Hematocrito. (Ht)

Cuenta de leucocitos y eritrocitos.

Cuenta diferencial.

Grupo sanguíneo.

Para realizar las pruebas de laboratorio es necesario que la sangre se obtenga en las mejores condiciones posibles, sin traumatismo y una tardanza mínima, en la toma de muestra con el objeto de obtener mejores resultados posibles.

Para el estudio hematológico la muestra debe ser tratada con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético).

La sangre citratada se utiliza en las pruebas de producción de tromboplastina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial.

El EDTA y el citrato trisódico impiden la coagulación de la sangre sustrayendo al calcio del plasma sanguíneo en forma no ionizada. El citrato trisódico se utiliza para impedir la coagulación de la sangre destinada a transfusiones y para investigaciones de coagulación. (107)

VI.1.- PRUEBAS PARA ARTRITIS REUMATOIDE.

VI.1.a.- VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (VSG).

FUNDAMENTO:

La velocidad de sedimentación de las células sanguíneas se aceleran cuando la concentración de fibrinógeno y de otras globulinas aumentan en el plasma.

Se observa un aumento de VSG en procesos inflamatorios y en artritis reumatoide. (117)

VALORES NORMALES: Hombres: 0 - 5 mm/hr.

Mujeres: 0 - 13 mm/hr.

VI.1.b.- PROTEINA C REACTIVA.

FUNDAMENTO:

La proteína C reactiva se valora por reacciones de precipitación, usando como reactivo suero antiproteína C reactiva.

Se origina como respuesta a los estímulos específicos que se presentan antes de que aumente la VSG para desaparecer rápidamente cuando cesa la enfermedad por lo tanto, tiene la ventaja de normalizarse cuando presenta remisión la --

enfermedad y aun está alterada la VSG por aumento de la globulina.(117)

VALORES NORMALES: NEGATIVA.

VI.1.c.- INMUNOELECTROFORESIS.

FUNDAMENTO:

Se basa en separar y determinar la presencia de los componentes en una mezcla de sustancias antigénicas. Primeramente los componentes de la mezcla son separados por la aplicación de una corriente eléctrica y posteriormente se hacen reaccionar con sus anticuerpos específicos, con lo que se realiza la precipitación. Es utilizada para determinar la pureza de una sustancia antigénica.

Se van a identificar y medir inmunoglobulinas séricas. Desde el punto de vista clínico la inmunolectroforesis facilita el diagnóstico de gammopatías y también enfermedades por inmunodeficiencia.

Se hace electroforesis y se examina el gel en busca de inmunoprecipitado de forma crónica que indican respuesta del antígeno al Factor VII. (11,69,119)

VI.1.d.- FACTOR REUMATOIDE. (FR)**FUNDAMENTO:**

Las partículas de latex están cubiertas con la fracción II de Conn (gammaglobulina humana), y se precipitan en contacto con el suero del paciente con artritis reumatoide, - que contiene una sustancia parecida a un anticuerpo de alto - peso molecular, llamado factor reumatoide.

Las cifras de titulación de factor reumatoide están bajas en la mayoría de las enfermedades, aunque no en artritis reumatoide en que las pruebas son positivas y su título - tiende a ser elevado. (117)

VALORES NORMALES: NEGATIVO

VI.l.e.- CELULAS DE LUPUS ERITEMATOSO

FUNDAMENTO:

Las células LE se definen como una célula fagocítica que contienen un grupo de inclusión formado por material nuclear que ha sufrido lisis. La presencia de estas células probablemente depende de la reacción de un factor LE que existe en los pacientes con Lupus Eritematoso.

Se halla en pacientes con artritis reumatoide. El número de células está en relación directa con la gravedad del proceso. (117)

VALORES NORMALES: No deben encontrarse células LE.

VI.l.f.- ANTIESTREPTOLISINA "O".

FUNDAMENTO:

Las antiestreptolisinas son anticuerpos que aparecen en las personas que padecen una infección producida por estreptococos de los grupos A, C y G. Un título de antiestreptolisina es un signo menor en el diagnóstico de la fiebre reumática es decir, por si solo no permite hacer el diagnóstico, pero si es un dato útil en el estudio y control de la enfermedad.

Una sola prueba no tiene valor, la prueba debe repetirse por lapsos de dos semanas.

El incremento de los títulos de una determinación a otra, indica actividad en la infección. (117)

VALORES NORMALES: Niños: 0-50 U

Adultos: de hasta 200 U

VI.1.g.- ACIDO URICO. (Método enzimático con Uricasa)

FUNDAMENTO:

El ácido úrico absorbe luz ultravioleta con un máximo de longitud de onda a 292 milimicras, la uricasa cataliza la oxidación de ácido úrico a alantoína, bióxido de carbono y agua oxigenada, los cuales no absorben luz a esta longitud de onda. A esta longitud de onda y a pH de 9.4 el coeficiente de extinción molar es de 12500 lo cual sirve para calcular directamente la concentración de una muestra biológica por el decaimiento en la absorción. (117)

VALORES NORMALES: Hombres: 2.6 - 7.5 mg/100 ml de sangre.

Mujeres: 2.0 - 5.7 mg/100 ml de sangre.

En orina (ambos sexos): 250 - 750 mg en 24 horas.

VI.1.h.- LIQUIDO SINOVIAL. (IS)

Con la aspiración del líquido articular para el exámen -- del diagnóstico se usa cada vez más y a menudo proporciona -- información específica que no se puede obtener de otra prueba.

Como a menudo hay derrame se indica que en una aspiración podrán generalmente obtener de 10 a 20 ml de líquido.

La muestra se recoge en 3 ó 4 tubos:

- 1.- Un tubo corriente para el exámen macroscópico, valoración de la viscosidad y prueba de coagulación de la mucina que es para ver la actividad inflamatoria.
- 2.- Un tubo con EDTA para recuento de células y estudios microscópicos (cuenta de globulos blancos, cuenta diferencial y el exámen de una gota del líquido fresco).
- 3.- Tubo esterilizado y heparinizado para el estudio microbiológico .
- 4.- Un tubo apropiado para las pruebas serológicas o químicas, tubo sencillo para proteínas totales, tubo de fluoruro de heparina para la glucosa.

Los líquidos inflamatorios por lo general tienen una cuenta total de leucocitos de más de 4000 mm^3 con muchos polimorfos nucleares (PMN). Los derrames de tipo trasudado tienen -- bajo contenido de proteínas (menos de 3 gr/ml).

El líquido sinovial normal contiene menos de 200 leucocitos y menor de 25 % de neutrófilos.

La cantidad total de proteína normal en el líquido sinovial es de 1 a 3 gr/100ml el fibrinógeno está ausente. (107)

VI.2.- PRUEBAS PARA HEMOFILIA.**VI.2.a.- TIEMPO DE COAGULACION DE LA SANGRE COMPLETA.**

FUNDAMENTO: (Técnica de Lee- White)

Consiste en precisar si la sangre extraída de un sujeto coagula con rapidez normal o si no lo hace, la extracción venosa debe de ser perfecta, pues la contaminación con linfa, modifica los resultados para ello, se obtiene sangre en varios tubos de ensaye y se observan hasta que coagulen.

La prueba carece de valor para la insuficiencia lígera de distintos factores. (18,96,106,116)

VI.2.b.- TIEMPO DE SANGRADO.

FUNDAMENTO:

La lesión de una pared vascular produce vasoconstricción que refleja inmediata y temporal aglutinación de las plaquetas en el sitio de la lesión, las plaquetas liberan Serotonina sustancia que causa una vasoconstricción más prolongada de los vasos lesionados, además de las plaquetas y de los tejidos se libera tromboplastina que desencadena el proceso que termina con la coagulación de la sangre.(117)

VALORES NORMALES: 1 - 3 min.

VI.2.c.- RETRACCION DEL COAGULO.

FUNDAMENTO:

La rapidez e intensidad de la retracción del coágulo depende del número y calidad de plaquetas y del volumen de ~~gl~~ globulos rojos.

La retracción es directamente proporcional al número de plaquetas e inversamente al del hematócrito. (106,107,117)

VALORES NORMALES: 48 - 64 %

VI.2.d.- TIEMPO DE TROMBINA.(TT).

FUNDAMENTO:

La trombina es una enzima derivada de la protrombina, una molécula de protrombina produce una de trombina. Esta — sustancia se mide por su acción sobre el fibrinógeno.

El tiempo de trombina mide el tiempo necesario para convertir el fibrinógeno en fibrina. Está prolongado cuando hay disminución de fibrinógeno ; anticoagulantes del tipo de la heparina y productos de degradación fibrinolítica.(117)

VALORES NORMALES: 18 - 22 seg.

VI.2.e.- TIEMPO DE PROTROMBINA.(Técnica de Quick)

FUNDAMENTO:

La tromboplastina en presencia de iones calcio actúa sobre la protrombina y produce trombina la cual actúa sobre el fibrinógeno y lo convierte en fibrina, sustancia que es responsable de la formación del coágulo. Esta prueba detecta la deficiencia de los factores de la vía extrínseca -- (X,VII,V,III,II,I). (106,113,117,118)

VALORES NORMALES : 80 - 100 % de actividad.

VI.2.f.- TIEMPO DE PROTROMBINA PARCIAL (PTT)

FUNDAMENTO:

Esta prueba preliminar sencilla para la función intrínseca de la coagulación se ha difundido mucho al aparecer sustitutos de plaquetas. Detecta la deficiencia de los factores XII,XI,X,IX,VIII,V,II,I. (106,113,117,118)

VALORES NORMALES: 30 - 50 seg .

VI.2.g.- TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL.

FUNDAMENTO:

Como el extracto de cefalina no coagula el plasma hemofílico tan rápidamente como el normal, se le llamó tromboplastina "parcial" para diferenciarlo de la tromboplastina "completa" la cual coagula ambos plasmas en el mismo tiempo.

Esta prueba es sensible a la deficiencia de todos los factores plasmáticos de la coagulación excepto el Factor VIII y al factor plaquetario. (117)

VALORES NORMALES: 30 - 50 seg.

VI.2.h.- GENERACION DE TROMBOPLASTINA.

FUNDAMENTO:

Cuando una suspensión de plaquetas, plasma libre de protrombina y suero se dejan reaccionar en presencia de iones calcio cada uno contribuye a la generación de actividad tromboplástica en la mezcla incubada. Las plaquetas proporcionan el fosfolípido conocido como "factor plaquetario", el plasma adsorto contribuye con los factores XII, IX, VIII, V; en tanto que el suero produce factores XII, X, XI y VII.

Si las tres fracciones se preparan apartir de sangre normal, una potente actividad tromboplástica se desarrolla en la mezcla lo que se demuestra con alfcuotas de la misma que coagularan plasma normal en tiempos correspondientes entre 8 -14 segundos.

VALORES NORMALES : Los tiempos de coagulación de las alfcuotas de las mezclas de generación con el plasma sustrato varían entre 9-11 seg.

VI.2.1.- RECUENTO DE PLAQUETAS.

FUNDAMENTO :

Se destruyen los eritrocitos con una solución de oxalato de amonio al 1 % y se realiza una cuenta directa de plaquetas con el microscopio de contraste de fase en una cámara de Newbawer de fondo plano.

Un aumento en el número de plaquetas se observa en ocasiones en inflamación crónica, así como en enfermos con vasculitis generalizada que complica la artritis reumatoide . (113,116,117)

VALORES NORMALES: 150 - 450 mil plaquetas/mm³

VI.2.j.- DETERMINACION DE LA CUANTIFICACION DE LA
ACTIVIDAD DEL FACTOR VIII.

FUNDAMENTO:

Fundamentalmente se trata de un tiempo parcial de -
tromboplastina empleando diluciones del plasma del paciente -
para corregir un plasma deficiente conocido.

El tiempo parcial de tromboplastina es sensible a -
niveles plasmáticos del Factor VIII. Los niveles plasmáticos
de este factor pueden ser cuantificados midiendo la facilidad
con la que el plasma control corrige al tiempo parcial de -
tromboplastina del plasma problema al agregarle plasma defi-
ciente del Factor VIII. El tiempo parcial de tromboplastina
de esta mezcla se compara con una curva estandar hecha con --
varias concentraciones de plasma control. (117).

VALORES NORMALES: Mayor a 50 % de actividad del Factor VIII.

VII.- D I S C U S I O N .

Las enfermedades relacionadas con la artritis y padecimientos de coagulación (artritis hemofílica) se revisten de un grado de complejidad bastante grande por lo que en el diagnóstico y en el tratamiento, el laboratorio da un buen respaldo al médico. Aunque algunas pruebas nos pueden proporcionar falsos negativos como son las estreptolisinas normalmente cuando el proceso se desarrolla como una enfermedad activa (estreptococo) nos da reacciones cruzadas con algunos de ellos que incluso no son patógenos como el estafilococo beta hemolítico que nos da concentraciones de hasta 500 U Todd en adelante de estreptolisinas y que podemos relacionar con procesos infecciosos que se dan en problemas de fiebre reumática.

Alrededor del 80 % de los pacientes de fiebre reumática muestran títulos de 300 U Todd o más. Una mayoría de casos agudos de fiebre reumática tienen títulos de antiestreptolisina "O" entre 300 y 500 U Todd, pero aproximadamente entre el 10 y el 20 % de los casos de fiebre reumática muestran título de antiestreptolisina "O" normales.

Las pruebas de Proteína "C" Reactiva son útiles en la detección de los problemas artríticos. La presencia de la Proteína "C" Reactiva no es sólo de importancia diagnóstica sino que también indica la intensidad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. Esta información se -

obtiene observando las cantidades variables de proteína "C" reactiva en el suero del paciente durante el proceso de la enfermedad. Esta prueba es un factor muy importante para su detección aunque no específica, es altamente sensible en la detección de inflamación y está presente en las etapas más tempranas de la fiebre reumática. Sin embargo debemos recordar que en los pacientes con artritis hemoflica normalmente los problemas más severos que se tienen que manejar son relacionados al sangrado, al proceso de anemia y las relaciones inmunológicas que pueden derivar durante la terapia hematológica de restitución de sangre completa o de componentes de factores de coagulación. Uno de los problemas que con mayor periodicidad se van a presentar en estos pacientes y que se presentan durante todo el curso, es la presencia de un grado más o menos constante crónico de la anemia que puede agudizarse durante los procesos del sangrado en estos casos cuando la anemia es bastante aguda y se requiere dar terapia sustitutiva a nuestros pacientes al ser sometidos a cirugía o mantener un mínimo adecuado de transporte de oxígeno lo debemos de mantener por lo menos en un 37 % de hematócrito y en cifras de hemoglobina no menores a un 80% de lo normal incluso si nuestro paciente se ha mantenido en niveles bajos, cercanos a 12 gr. Es preferible mantener esos niveles de hemoglobina y tratarlo con medicamentos antianémicos para eliminar problemas inmunológicos aún cuando sean los niveles adecuados hematológicos.

Cuando el proceso de sangrado se presenta con características agudas en el que aparte de las deficiencias de factores van unidos a procesos de sangrado que provocan anemia es requisito transfundir sangre fresca con lo que por una parte, - se restituye en cierto grado los factores de la coagulación y por otro lado por cada unidad de sangre se podrá mantener un promedio de aproximadamente de 2 gr de hemoglobina si es necesario volver a tratar al paciente cuando la anemia halla sido controlada se recomienda cambiar el tratamiento a Crioprecipitado o concentrados de proteína antiheмоfílica, el cual es eficaz para el tratamiento de hemofilia. Cuando se usa Crioprecipitado es importante que por cada unidad que se introduce se debe de utilizar dos unidades de suero coloidal con el objeto de mantener una adecuada actividad y manejar adecuadamente los volúmenes corporales en relación a las concentraciones de líquidos requeridos por la concentración de dicha proteína que está recibiendo nuestro paciente, ya que si no son reguladas esas concentraciones líquido-proteína podría traer como consecuencia un aumento de la presión sanguínea que puede provocar por una parte un mayor edema o aumento de presión con lo que podría provocarse un mayor sangrado, incluso en algunas ocasiones provocar ligera trombosis periférica y un aumento de sangrados articulares.

Es necesario que al igual que en todas las terapias transfusionales hacer la detección de algunos anticuerpos presentes en nuestros pacientes los cuales serían: la detección de

anticuerpos contra subgrupos sanguíneos así como, la presencia de anticuerpos hacia otros grupos sanguíneos, es poco frecuente la inmunización de estos factores lo cual es necesario tenerlos en cuenta en el trabajo habitual de laboratorio, así como, la formación de los anticuerpos contra el Factor VIII y IX, compuestos antitrombóticos de coagulación que en algunas ocasiones no se identifican proteínas antigénicas que puedan causar reacciones antígeno-anticuerpo los cuales pueden ser controlados a través de concentrados puros de estos factores de coagulación y que de esta forma se eliminan gran parte de subproductos antigénicos que pueden encontrarse en sangre fresca y crioprecipitados en los que no se pueden eliminar estos componentes antigénicos que provocan la sensibilidad y a la larga un deterioro mayor y una limitación del tratamiento en nuestros pacientes.

VIII.- CONCLUSIONES .

Las pruebas del laboratorio para el diagnóstico de hemofilia y artritis reumatoide son utilizadas para el diagnóstico de artritis hemofílica.

Los cuidados en base a la terapia hemática utilizadas para el control de la hemofilia se usa en pacientes con hemartrosis característica de la artritis hemofílica.

El control de los procesos inflamatorios degenerativos del hueso se manejan de una forma semejante a los problemas reumáticos previendo que los medicamentos no causen efectos secundarios.

La terapia debe aplicarse de acuerdo a pruebas de laboratorio en el momento que sufra de dicho trastorno y no esperar a que se presenten procesos agudos que pongan en peligro la vida del paciente. La terapia hematológica debe ser estrictamente cuidada para no inducir la formación de complejos inmunológicos en el paciente y que puedan causar problemas relacionados con riñón, trombosis o incluso alteraciones hemorrágicas más severas y efectos hemolíticos que causen anemia y que provoquen la muerte.

Los materiales utilizados en la terapia con globulinas de coagulación deben de mantenerse activos y en buen estado para que cuando se apliquen dichos materiales se obtenga una máxima respuesta terapéutica y se presente una remisión en corto tiempo.

El laboratorio deberá estar conciente de la presencia de reacciones alérgicas a medicamentos y a otros materiales de - terapia con el objeto de detectar a cual(es) productos se comienzan a rechazar y sea posible detener este proceso. Con el objeto de no reactivar fuertemente al organismo y éstos — puedan ser utilizados más adelante en problemas agudos con medicamentos inmunodepresores y de esta manera obtener un grado óptimo en el proceso de terapia.

Es importante que los familiares manejen las características de la enfermedad para que puedan ayudar al paciente cuando por razones de acostumbramiento, no lo detecte el enfermo y que éstas puedan ser identificadas en el laboratorio y corrregidos por la terapia adecuada en el menor tiempo posible - ya que ésto elimina problemas secundarios o secuelas de dicha enfermedad.

Las alteraciones hemorrágicas en las articulaciones que se presentan en artritis reumatoide son consecuencia de los medicamentos utilizados en esta enfermedad y no relacionados con la hemofilia.

En artritis reumatoide se encuentra alterado el Factor III Plaquetario que está relacionado con la activación del Factor VIII.

En la artritis hemofílica la hemorragia en las articulaciones es causada por la deficiencia del Factor VIII, la cual se corrige utilizando el Crioprecipitado y sangre fresca que son ricos en Factor VIII.

En artritis reumatoide cuando hay presencia de hemorragias se debe de realizar las pruebas de coagulación para determinar si existe hemofilia o si estas hemorragias son causadas por otros factores.

IX.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aho K., et al., & When does Rheumatoid Disease Start ?
Arthritis and Rheumatism. 28:485-9 1985.
- 2.- Ake K.M., et al., On the Natural of Hemophilic Pseudo-
tumor.
J Bone Joint Surg (Am). 57:8:1133-6 1975.
- 3.- Ali Anita M., et al., Joint Haemorrhage in Hemophilia:
Is Full Advantage Taken of Plasma Therapy?
Brit. Med. J. 3:828-31 1967.
- 4.- Allain J. P., et al., In Vitro and In Vivo Characteri-
zation of Factor VIII Preparations.
Vox Sang. 38:68-80 1980.
- 5.- Ambría-Fernandez R., et al., Utilidad de los Factores -
VIII-C y VIII:Ag en búsqueda de Portadoras en Hemofi-
lia Clásica.
Rev. Invest. Clin. (Mex.). 36:257-4 1984.
- 6.- Abe Andes W., et al., Studies of Lymph Nodes from Pati-
ents with Classical Hemophilia.
Blood. 64:4:768-73 1984.
- 7.- Arnold William D., et al., Hemophilic Arthropaty.
J. Bone Joint Surg (Am). 59:3:287-305 1977.
- 8.- Arnstam A., et al., The Identification of High-risk --
elbow Hemorrhages in Adolescents with severe Hemophilia
A.
J. Pediatrics. 98:5:776-8 1981.
- 9.- Arstam A., et al., Double-Blind Contolled Trial of The-
ree Dosage Regimens in Treatment of Haemartroses in --
Haemophilia A.
Lancet. 26:169-71 1980.

- 10.- Austen G.E.G., Estructura y Función de los Factores --
VIII y IX.
Clínica Hematológica Pags: 33-54 1980.
- 11.- Balcells Gorma Alfonso.
La Clínica y el Laboratorio.
Ed. Marín S.A. pag: 273-7,389-94,504-6 1978.
- 12.- Biggs R. y Eidwell J.
Human Blood Coagulation Haemostasia and Trombosis.
Plackwell 2a. Ed. pag: 143-62 1978.
- 13.- Borton P.G., Factor Antihemofílico.
Nature (Lond). 215:2:1508 1967.
- 14.- Bouma B.N., et al., Immunological Characterization os -
Purified Anti-Haemophilic Factor A (Factor VIII) which
correts abnormal Platelet Retention in Von Willebran's
Disease.
Nature New. Biol. 236:104-6 1972.
- 15.- Bradley Laurence A., Psychological Aproaches to the Ma-
nagement of Arthritis Pain.
Soc. Sci. Med. 19:12:1353-60 1984.
- 16.- Brettler Doreen B., A Long-Term Study of Hemophilic Ar-
thropathy of the Knee Joint on a Program of Factor VIII
Replacement given at time of each hemarthrosis.
Am. J. Hematology. 18:13-8 1985.
- 17.- Brinkhous K.M., Develoment and Present Status of Concen-
trate Therapy for Hemophilia and Von Willebrand's --
Disease.
Wien. Klin Wochenschrift 19:509-14 1982.

- 18.- Buchanan George R., Prolonged Bleeding Time in Children and Young Adults with Hemophilia.
Pediatrics. 66:6:951-5 1980.
- 19.- Celada Antonio., et al., Frequency Clinical and Trans--
fucional Significance of Rheumatoid in Patients with --
Haemophilia and Von Willebrand's Disease.
Vox Sang. 47:271-5 1974.
- 20.- Chavin S.I., Factor VIII: Structure and Function in --
Blood Clotting.
Am. J. Hematology. 16:297 1984.
- 21.- Chediak Juan., et al., Lower Factor VIII Coagulant --
Activity in Daughters of Subjects with Hemophilia A -
Compared to Obligate Carriers.
Blood. 55:4:552-6 1980.
- 22.- Cisar Rius Federico.
Diagnóstico Hematológico, laboratorio y Clínica.
Ed. JIMS Barcelona Esp. 1979.
- 23.- Cobb William B. Septic Polyarthritis in a Hemophiliac.
J. Rheumatology 2:1:87-9 1984.
- 24.- Colman Robert W., et al., Thrombosis and Haemostasis.
Nature 282:13:676 1979.
- 25.- Copeman W. S. C.
Tratado de Enfermedades Reumáticas.
Ed. Alhambra S. A.
Pag: 199,229,375,725 1974.
- 26.- Ellison III Ricnars T., et al., Differentiating Pyoge--
nic Arthritis from Spontaneous Hemarthrosis in Patients
with Hemophilia.
West. J. Med. 144:1:42-5 1986.

- 27.- Esterbrook Longmaid H., et al., Resortive Hip Arthro-
pasty in Hemophilia.
J. Cand. Assoc. Radiol. 33:43-5 1982.
- 28.- Eyster M. Elaine., et al., Carrier Detection in Clas-
sic Hemophilia by Combined Measurement of Immunologic
(VIII AGN) and Procoagulant (VIII AHP) Activities.
Am. J. Clin. Phatol. 65:975-81 1976.
- 29.- Eyster M. Elaine., et al., The Bleeding Time is Longer
then Normal in Hemophilia.
Blood. 58:4:719-22 1981.
- 30.- Paffe F. Henry.
Enfermedades Metabólicas Degenerativas e Inflamatorias
de Hueso y Articulaciones.
Ed. La Prensa Médica Mexicana.
1a. Ed. pag: 28-30,70-5,80-1,84-103,753-67 1978.
- 31.- Forbes C. D. & Prentice C. R. M. Aggregation of Human
Platelets by Purified Porcine and Bovine antihemophi-
lic Factor.
Nature (New Biol). 241:149-50 1973.
- 32.- Garder A. M. A. , Chaeon A. R., Cash J. D.
El efecto del Propanol, Apremol y Proctolol sobre la --
Respuesta Fibrinolítica y del Factor VIII a la adrena--
lina en el Hombre.
Throm. Res. 10:421-7 1977.
- 33.- Gilchrist S. Geral., et al., Severe Degenerative Joint
Disease.
Jama. 238:22:2383-5 1977.

- 34.- Goldsmith C. Jonathan., et al., Hemophilic Arthropathy Complicated by Polyarticular Septic Arthritis. *Acta Haemt.* 71:121-3 1984.
- 35.- Gorman J. J., Ekert., Studies on the Structure and --- Subunit Composition of Human Antihemophilic Factor. *Trombosis-Research* 12:341 1978.
- 36.- Granada J.L., et al., Levels of Three Hydrolase in -- Rheumatoid and Regenerated Synovium. *Arthritis and Rheum.* 14:2:223-30 1971.
- 37.- Green D. Hemophilia and Von Willebrand's Disease: Genetic Considerations. *Ann Clin Lab Sci.* 10:123 1983.
- 38.- Grignani Guido. "In Vivo" Platelet Aggregates after -- Replacement Therapy in Patients with Hemophilia A. *Throm Haemost. (Stuttg)* 42:813-4 1979.
- 39.- Grindulis K.A., A Comparison between Clinical and Labo ratory Tests in Rheumatoid Arthritis. *Scand J. Rheum.* 12:285-8 1983.
- 40.- Haire D. William., et al., Hemophilic Osteoarthropathy. *Arch Intern Med.* 142:1041 1982.
- 41.- Dr. Hawkins Clifford. *Enfermedades Reumáticas.* Ed. Trillas Mex. 1975.
- 42.- Helseke T., et al. Joint Involvement in Patients with - severe Haemophilia A in 1957-79. *Brit. J. Haematol.* 51:643-7 1982.

- 43.- Hemker H.C., Kahn M.J.P. Factor VIII.
Nature (Lond) 215:1201 1967.
- 44.- Hershgold E.J. Properties of Factor VIII (Antihemophilic Factor).
Hemost Thromb. 2:99 1974.
- 45.- Hilgarther W. Margaret. Hemophilic Pseudotumor Treated with Replacement Therapy and Radiation.
J. Bone Joint Surg. (Am) 57:8:1145-6 1975.
- 46.- Hollander Joseph Lee., et al.
Arthritis and Allied Conditions.
Lea & Febiger Philadelphia.
Pag: 1-5,891-7 1974.
- 47.- Hoskinson James., et al. Management of Musculoskeletal Problems in the Hemophilia.
Ortho. Clin. North (Am). 9:2:455-79 1978.
- 48.- Hough J. Aubrey., et al. Cartilage in Hemophilia Arthropathy.
Arch. Oathol Lab Med. 100:91-6 1976.
- 49.- Hougis C., et al. Factor VIII y sus actividades antigenicas y coagulantes.
Thromb Dest Haemar. 18:1:211-4 1967.
- 50.- Hoyer W. Leon. The Factor VIII Complex: Structure and Function.
Blood. 58:1:1-13 1981.
- 51.- Hoyer W. Leon., et al. Antihemophilic Factor Antigen.
J. Clin Invest. 52:2737-44 1973.

- 52.- Hulting M.B., et al. Heterogeneidad de los anticuerpos al Factor VIII.
Estudios Inmunoquímicos y Biológicos Posteriores.
Blood. 49:2:807-13 1977.
- 53.- Hutchinson M.R., et al. Thrombocytosis in Rheumatoid -
Arthritis.
Ann Rheum Dis. 35:138-42 1976.
- 54.- Ingram G.I.C. The History of Hemophilia.
J. Clin Pathology. 29:3 1976.
- 55.- Jack Wallis Wayne., et al. Polyarthrititis and Neutropenia Associated with Circulating Large Granular Lymphocytes.
Ann. Int. Med. 103:357-62 1985.
- 56.- Jackson C.M. Blood Coagulation.
Ann. Rev. Biochem. 49:765 1980.
- 57.- Jaffe A. Eric., et al. Synthesis of Antihemophilic --
Factor Antigen by Cultured Human Endothelial Cells.
J. Clin Invest. 52:2757-64 1973.
- 58.- Johnson Paul Rogger., et al. Arc-Aggregation: A New -
Method of Range of Motion Analysis in Hemophilia.
Arch. Phys Med Rehab. 65:584-7 1984.
- 59.- Kasper K. Carol., et al. Bleeding Times and Platelet -
Aggregation After in Hemophilia.
Ann Int Med. 77:2:184-93 1972.
- 60.- Kay Lestey., et al . The Role of Synovectomy in the --
Management of Recurrent Haemarthroses in Hemophilia.
Brish J. Haematol. 49:53-60 1981.

- 61.- Kelly G. Pechet L. y Eiseman B.
Síntesis de la Globulina Antihemofílica para Aislación
y Perfusión de Bazo.
Surg. Gynec. Obst. 131:473-5 1970.
- 62.- Dr. Kolmer Jonh A.
Diagnóstico Clínico por los Análisis de Laboratorio.
3a. Edición .
Ed. Interamericana. 1963.
- 63.- Kouri T. Etiology of Rheumatoid Arthritis.
Experientia . 41:434-41 1985.
- 64.- Lavergne J.M. Meyer D., Reissner H.
Caracterización de Anticuerpos Anti-Factor VIII Humano.
Blood. 48:2:931-5 1976.
- 65.- Lavergne M.J., et al. Isolation of Human Antibodies -
to Factor VIII.
Brish J. Haematol. 40:631-41 1978.
- 66.- Leavell S.B. Throup L.A.
Hemofilia Clínica.
4a. Ed. Editorial Interamericana.
Pag: 604-8 1978.
- 67.- Licht Sidney.
Artritis y Fisioterapia.
Prensa Medica Ed. Fournier S.A.
Pag: 37-61,156-79 1973.
- 68.- Lince Enrique.
El Reumatismo. Los Dolores Articulares y su Tratamien-
to.
Editorial La Gaya Ciencia.

- 69.- Lombas Garcia Manuel.
Diagnóstico Diferencial de las Enfermedades Reumáticas.
Servicio Nacional de Reumatología.
Ed. Científico - Técnica 1979.
- 70.- Lossing Thomas., et al. Detection of Factor VIII Inhibitors with the Partial Thromboplastin Time.
Blood. 49:5:793-97 1977.
- 71.- Lynch
Métodos de Laboratorio.
2a. Edición.
Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. 1972.
- 72.- Mainnardi L. Carlo., et al. Proliferative Synovitis --
in Hemophilia.
Arth. Theum. 21:1:37-44 1978.
- 73.- Mannen E.F. Factor VIII Abnormalities Semin.
Thromb Hemostas. 9:22 1983.
- 74.- Karchesi L. Sally., et al. Studies in the Purification
and Characterization of Human Factor VIII.
J. Clin Invest. 51:2151-61 1972.
- 75.- McCollough Newton C., et al. Synovectomy or Total Re--
placement of the Knee in Hemophilia.
J. Bone Joint Surg. 66-A:1:69-75 1979.
- 76.- McWilliams Jane H. Prolonged Simplate. Bleeding Time -
in Hemophilia A: A Relationship to Age?
Ann J. Clin Patnol. 84:2:259-61 1985.
- 77.- Koseley Pope., et al. Hemopnilia, Maintenance Hemodia--
lysis, and Sptic Arthritis.
Arch Interm Med. 141:138-9 1981.

- 78.- Ness P.M. Perkins. Fibrinogen in Cryoprecipitate and -
its Relationship to Factor VIII (AHP) Levels.
Transfusion. 20:1:93-6 1980.
- 79.- Poon K.C. and Ratnaff C.D. Evidence that Functional Sub-
units of Antihemophilic Factor (Factor VIII) are Linked
by Noncovalent Bonds.
Blood. 48:87 1976.
- 80.- Poon M.C., Wine A., et al. Heterogenidad de los anti-
cuerpos Humanos Circulantes Contra el Factor VIII.
Blood. 46:409-15 1975.
- 81.- Foskitt R. Thomas., et al. Immune Complex in Hemophi-
lia.
Am. J. Hematol. 11:147-52 1981.
- 82.- Rivard G.E., et al. Synoviarthrosis in Patients with He-
mophilia and Inhibitors.
CMA Journal. 127:1:41-2 1982.
- 83.- Rizza C.R. & Biggs R. The Treatment of Patients who -
have Factor VIII Antibodies.
British Journal of Haematology. 24:65-82 1973.
- 84.- Robboy S.J., et al Anticoagulantes Circulantes Contra -
el Factor VIII.
Am. J. Med. 49:742-5 1970.
- 85.- Rocha E., et al. Síntesis, Bioquímica y Estructura ---
Molecular del Factor VIII.
Blood. 23:642 1978.
- 86.- Rossti L.A., et al. Hemolytic Anemia Dueto Anti-A in -
Concentrated Antihemophilic Factor Preparations.
Transfusion. 10:139-41 1970.

- 87.- Rosner S.M. Bhogal S. Infections Arthritis in a Hemo-
philia.
J. Rheum. 8:519-20 1981.
- 88.- Ruggeri M. Zaverio and Theodore S. Zimmerman. The Com-
plex Multimeric Composition of Factor VIII/Von Wille-
brand Factor.
Blood. 57:6:1140-3 1981.
- 89.- Scott J., et al. Evidence for Intravascular Coagulation
in Systemic onset, but not Polyarticular, Juvenile --
Rheumatoid Arthritis.
Arth. Rheum. 28:3:256-60 1985.
- 90.- Scott J.T.
¿ Que hay de Cierto Sobre la Artritis ?.
Editorial Editores Asociados Mexicanos S.A.
Pag: 15-23 1981.
- 91.- Shanbron E. Rapid Correction of AHF Deficiencies by An-
tithrombotic Factor Methods Four with Special Reference
to Inhibitors.
Basel New York, Skarger. 34:52-9 1970.
- 92.- Shepiro S.S., et al. Inhibidores Adquiridos Contra los
Factores Plasmáticos de la Coagulación.
Semin Thromb Haemost. 1:336-41 1975.
- 93.- Siverman D. Earl., et al. Consumption Coagulopathy --
Associated with Systemic Juvenile Rheumatoid Arthritis.
J. Pediatric . 103:6:872-5 1983.
- 94.- Sixma J.J., et al. Immunofluorescent Localization of -
Factor VIII-Related Antigen, Fibrinogen, and Several --
other Plasma Proteins in Hemostatic Plugs in Human.
J. Lab Clin Med. 87:1:112-8 1976.

- 95.- Samll M., et al. Total Knee Arthroplasty in Haemophilic Arthritis.
J. Bone Joint Surg. 65-B:2:163-5 1983.
- 96.- Smith S., et al. The Prolonged Bleeding Time in Hemophilia A: Comparasion of two Measuring Technics and --
Clinical Associations.
Am J. Clin Patnol. 63:2:211-3 1985.
- 97.- Soreff J., et al. Joint Debridement in the Treatment --
of advances Hemophilic Knee Arthropathy.
Clin Ortho. 191:179-84 1984.
- 98.- Soreff J. and Blomback. Arthropathy in Children with --
Severe Gemophilia A.
Act Pediatric Scand. 69:667-73 1980.
- 99.- Stravridis J.C., et al. The Role of Ca in "Activation --
of Factor VIII Molecula".
Thromb Research. 15:689 1979.
- 100.- Steven N.M., et al. Radio-Isotopic Joint Scans in Hae--
mophilic Arthritis.
Brish J. Rheum. 24:263-3 1985.
- 101.- Dr. Stillman Sydney J.
Artritis y Reumatismo, Clínico Médicos de Norte America
Ed. Interamericana S.A. pag:1117-55 1961.
- 102.- Street Harrison Drugs for Rheumatoid Arthritis.
Med Letter. 27:15:25-8 1985.
- 103.- Switzer M.E. and Patrick A. McKee. Evidence for Human
Antihemophilic Factor.
J. Clin Invest. 57:925-36 1976.

- 104.- Switzer M.E.P., et al. Is there a Presursive, Relative Procoagulant Inactive from of Normal Antihemophilic --- Factor (Factor VIII)?
Blood. 54:916 1979.
- 105.- Thomas L.B., et al. Fast Migrating Protein Immunochemically Related to Human Factor Rescs in Agarosa.
Brish J. Haematol. 54:221 1983.
- 106.- Dr. Tietz Norbert W.
Química Clínica Moderna.
la. Ed. Nueva Editorial Interamericana S.A.
Pag: 240-44 1972.
- 107.- Todd Sanford.
Diagnóstico Clínico por el Laboratorio.
Ed. Salvat. 6a. Edición 1978.
- 108.- Van Crevels Prophylaxis of Joint Hemorrhages in hemophilia.
Acta Haemat. 41:206-14 1969.
- 109.- Varni W. James. Behavioral Medicine in Hemophilia --- Arthritic Pain Management: Two Case Studies.
Arch Phys Rehab. 62:183-7 1981.
- 110.- VermgLe J. Propiedades Físicas y Química del Factor --- VIII Normal y Hemofílicos.
Pathol Biol. (Supple) 23:5:10 1975.
- 111.- Weis J. Harvey., et al. Molecular Forms of Antihemophilic Globulin in Plasma, Cryoprecipitate and after Thrombin Activation.
Brish J. Haematol. 18:89-100 1970.

- 112.- White, Handler, Smith.
Principios de Bioquímica.
4a. Edición. Ediciones del Castillo. Pag:724-34 1978.
- 113.- Williams J. William.
Hematología.
Editorial Salvat Pag: 1491-503 1977.
- 114.- Wolff Lawrence, et al. Management of Facture in Hemo--
philia.
Pediatric. 70:3:431-6 1982.
- 115.- Wood Kenneth, et al. Haemophilic Arthropathy.
Br. J. Radiol. 42:499:496-505 1969.
- 116.- Hemorragia y Trombosis Grupo Cooperativo de Hemostasis
y Trombosis.
Ed. Med. Samuel Dorantes. Javier Pizzuto.
IMSS 1981.
- 117.- Manual del IMSS.
- 118.- Clínica Hematológica.
Transfusiones.
4:1 Cao: 8
Ed. Salvat Editores S.A. 1977.
- 119.- Lo Esencial de la Inmunología.
B.L. Gordon.
Ed Manual Moderno.
2a. Ed. 1975.