

51421
11



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

“TRATAMIENTO ESTOMATOLÓGICO DEL PACIENTE HEMOFÍLICO UTILIZANDO COAGULITE”

ÁREA - CLINICA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:
BLANCA HAYDEE / GÓMEZ GARCÍA

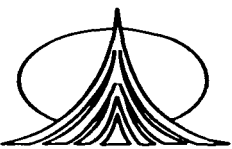
DIRECTOR: C.D. ROSA DIANA HERNÁNDEZ PALACIOS
ASESOR: C.D. JOSÉ SALVADOR HERNÁNDEZ GONZÁLEZ

MÉXICO D.F.

ENERO 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

El estudio enriquece el saber,
el saber enriquece el alma.

FIRMA: _____
FECHA: 17 febrero 103
NOMBRE: Gladys García
13 años
Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo excepcional.



Gracias a Dios y a mis padres
por este logro a quienes
dedico este trabajo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradezco al jurado por su
valiosa aportación

C.D. Verónica Escorza Mendoza
C.D. José salvador Hernández González
C.D. Rosa Diana Hernández Palacios
C.D. Sara Olga Quijas Corzo
C.D. Edgardo Jorge A. Rojas González

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

CONTENIDOS	PAGINAS
Introducción	4
Justificación	5
Planteamiento del problema	6
Marco teórico	
Antecedentes	7
Fisiología de la coagulación	11
Hemofilia	15
Manifestaciones clínicas	17
Pruebas de laboratorio para la detección de hemofilia	20
Diagnóstico diferencial	23
Tratamiento de la hemofilia	24
Inhibidores en hemofilia	30
Terapia génica en hemofilia	33
Apoyo psicológico	37
Tratamiento y cuidado dental para pacientes con hemofilia	39
Fibrinas adhesivas	43

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Riesgo de infecciones	44
Infección por VIH en hemofilia	48
Objetivos	49
Hipótesis	50
Metodología	51
Método	52
Recursos	54
Resultados	55
Discusión	71
Conclusiones	74
Recomendaciones	75
Referencias bibliográficas	76
Anexos	79

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad que constituye el 95% de los trastornos genéticos de la coagulación, se presenta cuando hay una disminución del factor VIII en la hemofilia A clásica, o del factor IX en la hemofilia B.^{1,2}

A nivel mundial se calcula que hay 350, 000 personas con hemofilia A leve, grave o moderada y la hemofilia B se presenta cinco veces menos que la hemofilia tipo A.³

En México existen diversas clínicas de hemofilia en donde se da atención integral que incluye apoyo psicológico a pacientes y padres, rehabilitación física, nutrición y atención estomatológica.

Esta enfermedad afecta únicamente al hombre, la mayoría de los pacientes hemofílicos se concentran en la ciudad de México, ya sea portadores de hemofilia A o B.

El objetivo de esta investigación es dar a conocer la atención estomatológica de los pacientes portadores de hemofilia, con menor riesgo de complicaciones como las hemorragias auxiliándonos con el coagulite y que el odontólogo se integre al equipo multidisciplinario de las clínicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes, debido a que uno de los principales motivos de consulta con el hematólogo es por hemorragia bucal.

En el tratamiento estomatológico, el uso de un adecuado auxiliar como el coagulite, va a prevenir la hemorragia posterior en los procedimientos que producen sangrado evitando en algunas ocasiones la terapia sustitutiva con crioprecipitados, por lo que el Cirujano Dentista deberá estar capacitado para la atención a nivel ambulatorio de estos pacientes teniendo comunicación con el hematólogo.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

En México existen aproximadamente entre 4, 500 y 5, 000 hemofílicos (80% tipo A y 20% tipo B), sin embargo aún existen personas sin diagnosticar.³ La mayor parte de estos pacientes se concentran en la ciudad de México y es de vital importancia que dentro de las clínicas de hemofilia exista un Cirujano Dentista para una completa atención multidisciplinaria.

Además es necesario resaltar que estos pacientes pueden ser portadores de varias enfermedades como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis B (VHB) debido a que anteriormente no se contaba con un estricto control sanitario en la sangre ya que éste se realizó a partir de el año 1985, y en ese tiempo el tratamiento para su enfermedad eran las transfusiones; en la actualidad se realiza con la aplicación de crioprecipitados que contiene cantidades de factor deficiente o factor puro deficiente, pero sigue el inconveniente que algunas veces no se logra eliminar el virus de la hepatitis C.

Uno de los principales problemas del paciente hemofílico es la salud bucal, y generalmente no son atendidos por el cirujano dentista de práctica general porque se consideran pacientes de alto riesgo, además de no contar con dicha capacitación y comunicación con los médicos para dar atención multidisciplinaria en beneficio de los pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el número de pacientes hemofílicos se considera reducido sin embargo se han encontrado casos de primera generación de niños con hemofilia sin presentar una historia familiar y que aún con los avances de la ciencia en cuanto a su tratamiento la hemorragia sigue siendo la principal causa de muerte de estos pacientes.

Por esta razón el Cirujano Dentista deberá estar capacitado para brindar atención estomatológica a nivel ambulatorio, aplicando un auxiliar hemostático local como el coagulite, debido a que todo tratamiento odontológico implica un riesgo de producir hemorragia en el paciente hemofílico por ejemplo: la punción de la anestesia, actos quirúrgicos como las extracciones, tratamientos periodontales, y los que son propios de la enfermedad como las hemorragias durante el cambio de dentición temporal a permanente y la hemorragia gingival por una inadecuada higiene.

Por lo anterior es importante conocer si:

¿Es posible realizar tratamiento estomatológico al paciente hemofílico teniendo como auxiliar el **coagulite** de aplicación tópica a nivel ambulatorio ?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

Las primeras referencias de lo que pudo haberse tratado de hemofilia en seres humanos se atribuyen a escritos judíos del siglo II AC. Una reglamentación del patriarca judío Rabbi Judah eximía al tercer hijo de una mujer de ser circuncidado si dos de sus hermanos mayores habían muerto o sufrido grandes hemorragias después de su circuncisión. El Rabí Simón Ben Gamaliel exceptuó de este procedimiento a un niño porque los hijos de sus tres tías maternas habían muerto después de efectuada la misma.⁴

Existen otras referencias históricas similares y estos relatos de hemorragias fatales después de cirugías menores en hermanos o primos maternos son característicos de lo que hoy denominamos hemofilia.

Las primeras descripciones científicas que hacen referencia probable a la hemofilia son de fines del siglo XVIII. Algunos autores de esa época describieron familias en las cuales los varones sufrían hemorragias pos-traumáticas anormalmente prolongadas. Se describe una familia en la cual seis hermanos sangraron hasta morir después de sufrir pequeñas heridas, pero sus medios hermanos de distinta madre no estaban afectados. Notaron que, si bien los varones mostraban los síntomas, el desorden era transmitido por mujeres aparentemente sanas a una parte de su descendencia masculina.⁴

Estos antecedentes definieron un síndrome clínico del cual, ya en el siglo XIX se tenían escritos. Se le adjudicaron distintos nombres tales como "Hemorrea", "Idiosincrasia hemorrágica", "Hematofilia", "Diátesis hemorrágica hereditaria"; hasta que fuera denominada ya definitivamente con el peculiar nombre de "Hemofilia" que significa "Amor a la sangre" y que aparece como título de un famoso tratado en 1828.

El compromiso de las articulaciones -para nosotros el síntoma más característico de la hemofilia- fue recién descrito en detalle en 1890. Antes había sido confundido con artritis reumática, tuberculosa y de otros tipos.^{4,5}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Reina Victoria y su bisnieto Alexis

No se puede hablar de la historia de la hemofilia, sin mencionar a Victoria, nombrada reina de Inglaterra a los 12 años, quien descubrió una parte desconocida de sus antecedentes hereditarios 22 años después, con el nacimiento de su octavo hijo, Leopoldo, Duque de Albania, que padecía hemofilia.

Como era frecuente en esas épocas, la unión de la realeza se reservaba a la misma y muchas de ellas entre príncipes y duquesas, princesas y zares, hicieron sonar campanas de boda por varias generaciones.

Fue así que Alexandra, nieta de la reina Victoria, contrajo matrimonio con Nicolás II, Zar de Rusia dando a luz en 1904 a Alexis, posiblemente el niño con hemofilia más famoso de la historia, y tal vez el más trágico.

La desesperación y angustia de la familia Romanov, hicieron peregrinar al matrimonio por innumerables médicos y tratamientos hasta que conocen a Gregorio Rasputín, un mítico personaje que se ocupó de la dolencia de Alexis, y cuya influencia en la vida pública y privada de los soberanos, aumentó dramáticamente a partir de ese momento, contribuyendo terminantemente a la caída definitiva del reinado de los Romanov.

No es posible asegurar que ésta haya sido una de las causas de la 1ª Guerra Mundial, pero no es difícil pensar que la actitud del Zar de Rusia tal vez hubiera sido muy distinta, su compenetración por los problemas de Estado mucho más cuidadosa, si no hubiera estado tan preocupado y obsesionado por la salud de Alexis y la influencia nefasta de Rasputín.

El recuerdo novelesco de la historia de estos monarcas rusos y el príncipe con hemofilia, mereció que el famoso productor cinematográfico Sam Spiegel y la Columbia Pictures, llevaran a la pantalla el libro de R.K.Massie "Nicolás y Alejandra", hecho que contribuyó aún más a definir a la hemofilia como "una enfermedad de reyes" aunque es sabido que ésta afecta ineludiblemente a uno de cada 10 mil varones sin distinción de razas ni estratos sociales.

Los árboles genealógicos de familias famosas son cuidadosamente conservados en la Biblioteca de la Real Sociedad de Medicina de Inglaterra.

Algunos escritos del siglo XIX manifestaban que las hemorragias producidas por la hemofilia se debían a cierta anomalía vascular. Sin embargo ya en 1830 había sido notado cierto defecto en el mecanismo de la coagulación que a principios de este siglo fue establecido como el rasgo característico y distintivo de la enfermedad. Este supuesto defecto, sumado a los síntomas característicos, la incidencia en el sexo, la historia familiar establecida clínicamente y los resultados de laboratorio tales como los prolongados tiempos de coagulación, forman parte del concepto actual que define la hemofilia.⁴

En el curso del tiempo fueron surgiendo numerosos adelantos y, eventualmente, se desarrollaron equipos para bioensayo de gran precisión estadística que actualmente han sido computarizados.

Todo este trabajo permitió redefinir la hemofilia, alrededor del concepto central de "reducción de la globulina antihemofílica".

Para evitar la confusión con otros nombres, actualmente nos referimos a la globulina antihemofílica como "Factor VIII" con números romanos, tal como fuera acordado internacionalmente.

Podemos decir por lo tanto, que un paciente varón puede ser diagnosticado como hemofílico si se ha probado una razonable evidencia de tendencia a sangrados prolongados, y que muestra una deficiencia concluyente en el Factor VIII.

La definición, no depende exclusivamente de una historia familiar con antecedentes. Aún la característica de un tiempo de coagulación prolongado no es parámetro seguro si observamos, por ejemplo, que en los grados leves de hemofilia que presentan un tiempo de coagulación normal las hemorragias postraumáticas son, a pesar de todo, típicamente prolongadas.⁴

Se describe entonces una enfermedad clínica y genéticamente similar a la hemofilia "A" pero debida a un defecto diferente -ahora sabemos que se trata del Factor IX- al cual la literatura inglesa denominó Enfermedad de Christmas, debido a que fue descrita por primera vez en Europa en el número de Navidad del British Medical Journal. Actualmente, la conocemos como Hemofilia Tipo "B".⁵

Uno de los primeros tratamientos experimentales se basaba en la aplicación tópica con veneno de víbora. Un ensayo realizado en 1973 por Russell demostró que el veneno de la víbora coagulaba rápidamente la sangre de una persona con hemofilia en una dilución de hasta 1/1.000.000, lo que hacía que se adecuara perfectamente para la aplicación local, por lo que fue utilizada en muchísimas oportunidades.

La clave del tratamiento moderno fue el desarrollo de la transfusión de sangre. Hacia 1938, los investigadores pudieron apreciar que sólo la transfusión de sangre ofrecía terapia efectiva para un episodio hemorrágico, sin duda debido a que sustituía temporalmente al componente esencial que faltaba.

La descripción de la globulina antihemofílica, ya mencionada anteriormente, por supuesto encuadra perfectamente aquí, y cuando se diferenciaron ambos tipos de hemofilia, estuvo claro que deberían ser utilizados productos sanguíneos específicos y diferentes en el tratamiento de los distintos tipos de hemofilia.

La preparación de Factor VIII humano fue desarrollada en los años 50 en Gran Bretaña, Francia y Suecia, y también en esa época se desarrollaron concentrados a partir de sangre de animales.

Gradualmente se fue acumulando experiencia con el uso de estos productos sanguíneos en extracciones dentarias y en las cada vez más osadas intervenciones quirúrgicas.^{4,5}

El simple procedimiento de preparación de crioprecipitado (1965) fue ampliamente adoptado en los servicios de terapia transfusional como tratamiento sustitutivo del factor antihemofílico para los procedimientos de rutina.

La provisión de concentrados liofilizados continúa mejorando y hoy podemos observar a pacientes que realizan autotratamiento precoz, mediante la inyección intravenosa de los preparados de FVIII/IX que pueden conservar en sus hogares.

Afortunadamente hemos llegado al punto de poder tratar efectivamente episodios hemorrágicos espontáneos y prevenir sangrados anormales postraumáticos o postquirúrgicos.

Para el desafortunado 10% de pacientes que han desarrollado inhibidor (anticuerpo contra el FVIII) y no pueden llevar a cabo el tratamiento habitual; se indica utilizar concentrados de Factor IX, de complejo Protrombina, o concentrados activados que contienen Factores II, VII, IX y X.

Cuando es posible, para las hemofilias A leves o moderadas y la enfermedad de von Willebrand, existe un tratamiento de elección con desmopresina (DDAVP), una hormona sintética que eleva los niveles sanguíneos de FVIII de aquellos pacientes que pueden producir por sí aunque sea un pequeño porcentaje de factor, por lo que no resulta útil para las hemofilias severas (1-2% de FVIII o menos)

El entusiasmo que provocó la introducción del tratamiento con concentrados, que modificó sustancialmente la calidad de vida del paciente con hemofilia en los últimos 20 años ha sido lamentablemente contrarrestado por las desastrosas complicaciones derivadas de su uso: primero, la infección con el virus VIH y luego la enfermedad hepática producida por el virus C de la hepatitis. Debemos desarrollar en los próximos 20 años un tratamiento que sea eficaz y seguro. El tratamiento preventivo está todavía en sus primeras etapas y, por supuesto, aún no podemos curar la enfermedad. Tal vez el trasplante de hígado o la terapia génica puedan, en un futuro, ofrecer el cambio decisivo para ello, la mente humana continúa trabajando para intentar ofrecer a tiempo la cura definitiva de la hemofilia.⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

La hemostasia representa el cese fisiológico de la hemorragia por medio de un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico, de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble. Las células tienen dos papeles básicos en la hemostasia. Uno es proporcionar los factores esenciales para la hemostasia normal que no están presentes en el plasma normal y, el segundo es proporcionar una superficie para el ensamble de los complejos enzima /cofactor y su interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina.

La vasoconstricción inicial, la función de las células endoteliales y la formación del coágulo plaquetario juegan un papel en la hemostasia temprana; sin embargo, la formación del coágulo de fibrina a través de una serie de reacciones bioquímicas es esencial para una hemostasia adecuada. La coagulación sanguínea es un proceso que involucra múltiples enzimas, cofactores y superficies celulares para la formación del coágulo insoluble. Todas las proteínas y componentes celulares involucrados en la coagulación sanguínea existen bajo condiciones fisiológicas normales en una forma inactiva, forma en que circulan en el plasma.⁷

Factores dependientes de la vitamina K

Algunos de los factores de la coagulación requieren de vitamina K para su síntesis completa, estas proteínas incluyen a los factores II, VII, IX y X, y las dos proteínas reguladoras C y S.

En ausencia de vitamina K o en el caso de tratamiento con anticoagulante con antagonista de la vitamina K, los factores II, VII, IX y X son sintetizados pero están incompletos, carecen de la unión de calcio al ácido carboxiglútamico y en el plasma se encuentran como factores no funcionales incapaces de unirse adecuadamente a los iones Ca; estos factores son conocidos como PIVKA por sus siglas en inglés: proteínas inducidas por ausencia o antagonismo de la vitamina K.^{3,10}

Cofactores

Se dividen en dos grupos: prococfactores plasmáticos: se incluyen los factores V y VIII y el CAPM.

Factores de contacto

Este grupo lo constituyen el FXII, FXI, precalicreína y el CAPM.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fibrinógeno

Es uno de los primeros factores que se descubrieron; sintetizado por los hepatocitos, circula como un dímero de disulfuro formado por dos moléculas simétricas^{3,4,11}

El fibrinógeno tiene otras funciones; la agregación plaquetaria depende de la unión del fibrinógeno a plaquetas activadas por medio del receptor del fibrinógeno sobre la plaqueta GpIIb/IIIa; este papel es mediado por sitios específicos sobre la molécula, uno de los cuales está localizado en la cadena de γ fibrinógeno.

El fibrinógeno es considerado como un reactante de fase aguda y su síntesis puede aumentar más de 20 veces con un estímulo inflamatorio intenso.

Factor XIII (Transglutaminasa)

Es una transglutaminasa compuesta por dos subunidades A y dos subunidades B, es activada por trombina en presencia de iones de calcio. El FXIII es producido en el hígado, sin embargo, los monocitos / macrófagos pueden sintetizar FXIII, y el FXIII que se encuentra dentro de las plaquetas es probable que se produzcan en los megacariocitos.

Formación de trombina

La trombina se forma a partir de la activación del FXa, y la formación del complejo "protrombinasa", el cual puede ser formado sobre una célula o sobre la superficie de la membrana de fosfolípidos; la activación del cofactor V a FVa como el FXa pueden unirse y activar a la protrombina sobre la membrana para formar trombina. La trombina una vez formada a su vez puede activar al FV y al FVIII, por ruptura de sus uniones peptídicas. El complejo protrombinasa es 300 000 veces más activo más que las proteasas de serina individuales para activar al FII.

Formación del coágulo de fibrina.

La principal función hemostática de la formación del coágulo de fibrina es proveer un apoyo estructural para la formación del trombo in vivo. El proceso inicia con la conversión de fibrinógeno a fibrina por la acción de la trombina; formándose monómeros de fibrina; el ensamblaje es un inicio espontáneo, no enzimático, por uniones no covalentes de los monómeros de fibrina y la polimerización de ésta, y finalmente uniones intermoleculares por la presencia del FXIIIa.

En presencia de FXIIIa las uniones de fibrina se convierten de no covalentes a covalentes por la formación de uniones isozeptídicas entre cadenas γ - α y γ - γ . La fibrina una vez formada tiene varias funciones en la activación y control de la hemostasia; entre ellas se encuentran las siguientes:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- a) Propiedades en la agregación plaquetaria.
- b) Regulación de la actividad de la trombina.
- c) Activación y regulación del FXIII.
- d) Regulación de la fibrinólisis.
- e) Participación de la fibrina en reparación de heridas.^{3.a}

Clasificación de los factores de la coagulación de acuerdo a sus características.

Características	Proteasas de serina	Transglutamidasa
Zimógenos: a) No dependientes de la vitamina K b) Dependientes de la vitamina K	Precalicroeína, FXII, FXI, FII, FVII, FIX, FX	FXIII
Cofactores: a) Plasmáticos b) Celulares		FV, FVIII, CAPM Factor tisular (FT) Trombomodulina (TM)
Substrato	Fibrinógeno	

Actualmente se reconoce que el mecanismo normal de la coagulación está basado en vías alternas (in vivo no existe separación en cascada de dos vías) así como de amplificación e intensificación. La amplificación e intensificación se origina en la activación secuencial de zimógenos, proteasas y enzimas activas, mediante la estimulación progresiva y regresiva principalmente en la transformación de los factores plasmáticos VIII, VII y V a factores activados FVIIIa, FVIIa, FVa que se localizan en posiciones estratégicas de los complejos activadores. Pero además es necesaria la presencia de los factores IX, X y II activos: FIXa, FXa y FIIa (trombina), responsable de que esta activación se mantenga siempre presente y de intensidad variable. Ahora se acepta que el factor tisular (FT) y el factor VII (FVII) son la llave central del control hemostático total. El complejo del FT/FVIIa, activa tanto al FX como al factor IX.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La activación de la coagulación se realiza por esta vía. Cuando la sangre se pone en contacto con superficies celulares (FT), el FVII inactivo en el plasma se adhiere rápidamente a él para formar el complejo FT-FVIIa, que desarrolla la más importante activación inicial del FIX y del FX. El FXa también es atraído en una forma más lenta y tardía por el inhibidor de la vía del factor o sistema tisular (IVFT)² para formar el complejo IVFT-FXa. La trombomodulina un receptor extrínseco de la membrana que se une a la trombina, convirtiendo a ésta en el activador de la proteína C. La proteína C unida a un cofactor, la proteína S, aumenta la proteólisis de los cofactores procoagulantes activados Va y VIIIa, localizados sobre la superficie celular, constituyendo así la proteína C activa (Pca) un eficaz sistema anticoagulante. La plasmina también actúa como anticoagulante mediante la degradación parcial de los factores Va y VIIIa en una forma distinta a la Pca

La plasmina también afecta la función plaquetaria: son substratos de la plasmina las glucoproteínas plaquetarias IIb/IIIa y Ib y los receptores para el fibrinógeno, al igual que el factor de von Willebrand, la proteína que transporta al FVIII.³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HEMOFILIA

Hemofilia que significa: Hemos = sangre Filia = amor; se designa a una enfermedad hereditaria caracterizada por la deficiencia de un factor de la coagulación en el cromosoma X provocando un defecto en la síntesis de uno de los factores de la coagulación y es la enfermedad más común de los trastornos de la coagulación.

En México existe un padrón de 5,000 hemofílicos, aunque los porcentajes estadísticos internacionales marcan que deben existir unos 10, 000.^{3,11}

1 La hemofilia se clasifica según el factor deficiente:

Ⓒ Hemofilia A (clásica): Deficiencia del factor VIII su frecuencia es de 1 en 10,000 varones.

Ⓒ Hemofilia B (enfermedad de Christmas): Se caracteriza por la deficiencia del factor IX de la coagulación su frecuencia es de 1 en 100,000 varones.

La alteración se presenta en el cromosoma X específicamente en el brazo largo, por lo que se trata de un trastorno recesivo ligado al sexo, los hombres están afectados y las mujeres son portadoras.

El desorden genético resulta en la ausencia o disminución de los niveles circulantes de Factor VIII o Factor IX funcional. Esta disminución de la actividad puede ser por menor cantidad de la proteína de Factor VIII en la hemofilia A y Factor IX en la hemofilia B o por la presencia de una proteína funcionalmente anormal o combinación de ambos.^{3,7}

La madre siendo portadora tiene un 50% de probabilidad de tener un hijo hemofílico o 50% de probabilidad de tener un hijo sano, así como 50% de probabilidad de tener una hija portadora y 50% de probabilidad de tener una hija sana. En la descendencia de un varón hemofílico, todas sus hijas serán portadoras ya que heredarán su cromosoma X con el gen del factor VIII afectado, mientras que todos sus hijos varones resultarán no afectados por heredar su cromosoma Y. En la mayoría de los casos reportados de hemofilia en mujeres ellas eran hijas de un padre hemofílico y una madre portadora. La probabilidad de que una mujer hemofílica surja de un apareamiento casual en la población general es muy pequeña (menor a 1 en 100 millones).^{25,27}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

@ Hemofilia C: En la que hay deficiencia del factor XI, no ligada al sexo.^{3,6,9}

2. Estas se clasifican de acuerdo a la cuantificación del factor VIII o IX afectado:

Leve	De 5 a 24% de factor
Moderada	Del 1 al 4%
Severa	De menos del 1%
Subnormal (portadoras)	Del 25 al 49%

NOTA: El porcentaje de una persona normal es del 50 al 200%

El paciente hemofílico debe ser diagnosticado dentro de los primeros meses de vida a fin de evitar los riesgos directos y las secuelas de episodios hemorrágicos no tratados. El momento idóneo para la extracción de la muestra para estudio es alrededor de los tres meses de edad, puesto que los niveles de factores se han estabilizado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las manifestaciones clínicas entre los dos tipos de hemofilia son indistinguibles, solo varían de acuerdo a la gravedad de la misma. La intensidad de la hemorragia depende de factores como el nivel circulante del factor deficiente, presencia de inhibidores, traumatismo, tipo de actividad física diaria y deportiva. Para los casos severos, las hemorragias se presentan de manera espontánea o incluso con actividades cotidianas que no significan riesgo alguno para el resto de las personas.

La manifestación clínica de la hemofilia es la hemorragia. Según el sitio donde se presente, puede ser invalidante, como el sangrado intraarticular, o mortal como el caso de la hemorragia intracranial. La frecuencia y la intensidad de la hemorragia depende del nivel plasmático del factor VIII o IX. Los pacientes con hemofilia severa sangran espontáneamente o por trauma mínimo. Los pacientes con hemofilia leve sangran por procedimientos quirúrgicos o traumatismos graves. La hemorragia es rara en la etapa neonatal, pero la hemorragia intracranial se puede presentar durante el parto vaginal asociado a desproporción cefalo-pélvica, en primigestas y en partos difíciles. La circuncisión puede complicarse con hemorragia profusa por lo que no está indicada. Para inmunizaciones se recomienda su aplicación cuidadosa, con aguja pequeña y fina, presionando en el sitio de inyección por el tiempo necesario, sin reposición.³¹

Las hemartrosis

La hemorragia intraarticular es la manifestación más común e incapacitante del hemofílico. Cualquier articulación puede ser afectada, las más comunes son: rodillas, codos, tobillos, hombros, cadera y muñecas. La hemartrosis de tobillo es más frecuente en el lactante y en la adolescencia, mientras que la hemartrosis de rodilla es más frecuente en la segunda y tercera década de la vida. Estas articulaciones son más susceptibles a sangrar porque soportan más peso, tienen mayor cantidad de tejido sinovial, carecen de músculos que recubran la articulación y contrarresten las fuerzas rotatorias y angulares a las que se someten con frecuencia. La ausencia de tromboplastina tisular en el tejido sinovial impide la activación de la coagulación, y resulta insuficiente para detener la hemorragia. Los niveles elevados de activación de plasminógeno (t-PA) intraarticular incrementan la fibrinólisis y destruyen el coágulo en formación. En edad temprana es difícil la detección oportuna de la hemartrosis, mientras que los niños mayores y adultos perciben un aura, referida como sensación de hormigueo o pesantez articular, antes de la aparición de los signos físicos. Después de varios sangrados, más de tres en la misma articulación, se produce hipertrofia de la sinovial y aumento de la vascularidad originando un ciclo vicioso de sangrado – sinovitis – sangrado, que evoluciona a sinovitis crónica persistente.^{31,32,33}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hemorragia muscular.

Usualmente ocurre después de un traumatismo o luego de una inyección intramuscular. Los músculos afectados con mayor frecuencia son: gemelos, glúteos, cuádriceps, bíceps y psoas-iliaco. La hemorragia muscular se manifiesta por tumefacción dolorosa, limitación funcional e incremento de la temperatura.

Si no se atiende, puede ocasionar compresión extrínseca del paquete neurovascular, manifestado por: edema, dolor, isquemia y alteraciones sensitivas (síndrome compartamental) que a libre evolución ocasiona necrosis muscular, atrofia y deformidad de la extremidad afectada.^{2,3,7,15}

La hemorragia muscular, porta un riesgo de secuela mayor si no se trata en forma correcta, el sangrado en los músculos gemelos, produce deformidad equina del pie. Cuando el hematoma no se trata de manera adecuada, la reabsorción es incompleta y persiste como una colección dolorosa encapsulada, con destrucción ósea progresiva.

Hemorragia intracraneana

Es la principal causa de muerte en pacientes hemofílicos entre el 2-12 % de toda la población. La hemorragia intracraneal puede ser espontánea, pero por lo regular es secundaria a un traumatismo y puede localizarse a nivel subdural, epidural, subaracnoideo, parenquimatoso, o mixto. De acuerdo a la intensidad del traumatismo la hemorragia se manifiesta de inmediato o en 24-48 horas, algunas veces es leve y puede manifestarse varios días después. Los datos iniciales incluyen: cefalea, náuseas, vómito, irritabilidad, crisis convulsivas y datos de focalización neurológica, luego sobreviene la pérdida del estado de conciencia. Por esta razón todo traumatismo craneal en un paciente hemofílico debe ser considerado grave y manejarlo con reposición temprana, elevando el nivel del factor deficiente al 100% de actividad, con lo que se previene la hemorragia.

Hemorragias en membranas y mucosas

La epistaxis y la hemoptisis suelen tener etiología infecciosa, o ser consecuencia de congestión o traumatismos de la mucosa, pero si es muy frecuente debe investigarse alguna lesión estructural local. El taponamiento es necesario, pero debe ser gentil y cumplirse con material absorbible mientras se repone el factor deficiente, para evitar el daño de la mucosa y el sangrado recurrente. La úlcera péptica, es casi 5 veces más común en los hemofílicos que en la población general y es consecuencia de la ingesta de antiinflamatorios para calmar el dolor de la artropatía hemofílica, se recomienda evitar la automedicación^{13,14}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hemorragia bucal.

Es una manifestación temprana de hemofilia y se presenta generalmente por descuido en la higiene comenzando con una gingivitis, a traumatismos o mordeduras de la lengua o los labios durante caídas o cambio de dentición. El cuidado preventivo es fundamental para evitar problemas de caries muy avanzadas y enfermedad periodontal.

De esta manera se evita la extracción dentaria y endodoncias que requieran anestesia y la utilización de material punzo cortante con riesgo de hemorragia. Los sangrados en la lengua o el piso de la boca, conllevan riesgos significativos de obstrucción respiratoria por su rápida evolución. Es importante evitar hemorragias en la boca, ya que estas son difíciles de manejar por la actividad fibrinolítica incrementada a ese nivel. En su mayoría requieren hospitalización, terapia de reemplazo y agentes antifibrinolíticos (ácido epsilon – aminocaproico o ácido tranexámico). En pacientes con inhibidor de alta respuesta, se recomienda la aplicación local de gasas hemostáticas o en nuestro medio el hemostático local denominado "Coagulte".³

Hematuria.

Es frecuente espontánea y poco dolorosa. En 90% de los pacientes con hemofilia severa ocurre por lo menos una vez durante su vida y es rara antes de los 12 años. Puede ser tan leve que sea microscópica o tan intensa que forme coágulos y obstruya los ureteres, en tal caso el dolor es muy intenso .

Procedimiento quirúrgico

Si un procedimiento quirúrgico es necesario, debe establecerse cooperación estrecha entre el cirujano, hematólogo, banco de sangre, laboratorio y enfermería, para brindar una atención completa, coordinar el evento y evitar complicaciones. Antes de la cirugía se debe determinar si hay anticuerpo inhibidor del FVIII o IX y verificar que exista suficiente factor disponible. Debe aplicarse un bolo inicial de FVIII o IX, 30 – 45 minutos antes de la cirugía, seguido de infusión continua y cuantificación de niveles al menos una vez al día. La cirugía de hueso y articulación (reemplazo de articulación de rodilla, cadera o codos), amerita cobertura prolongada con el factor deficiente por 4-6 semanas.^{3,15}

Artropatía

Después de varios sangrados, más de tres en la misma articulación, se produce hipertrofia de la sinovial y aumento de la vascularidad originando un ciclo vicioso de sangrado-sinovitis-sangrado, que evoluciona a sinovitis crónica persistente. Esta consiste en inflamación crónica de una articulación por más de tres meses y no responde a la terapia normal de reemplazo. La sinovial hipertrofica, como respuesta produce enzimas proteolíticas que por su efecto destructivo en la sinovial, cartilago y hueso dan lugar a la enfermedad articular degenerativa invalidante o artropatía hemofílica.^{3,33}

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA DETECCIÓN DE HEMOFILIA

Estudios de laboratorio. Los exámenes hematológicos básicos como la citometría hemática, no muestran hallazgos característicos. La presencia o ausencia de anemia depende de la magnitud y frecuencia de las hemorragias y es más común observarla en los niños.³²

Pruebas de pantalla. La hemofilia A y B van a diferenciarse una de otra sólo con la cuantificación de los factores involucrados, sin embargo en las pruebas de pantalla, puede orientarse el diagnóstico de manera inicial. Dentro de los estudios que evalúan la hemostasia primaria como son la cuenta de plaquetas (CP) y el tiempo de hemorragia (TH) son normales. Los estudios que evalúan la coagulación como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de trombina (TT) están normales, sin embargo el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se encuentra alargado. El TTPa evalúa a la vía intrínseca de la coagulación y por definición a los factores involucrados en ella como son el FVIII, FIX, FXI, kalicreína y cininógeno de alto peso molecular (CAPM). Si el alargamiento es significativo se puede inferir que existe un nivel de FVIII: C o FIX :C menor al 50%, con sospecha de hemofilia. En casos de hemofilia moderada o leve, el alargamiento del TTPa puede ser ligero sobre todo si la actividad del FVIII: C o FIX :C es cercano al 20%.

Para determinar que se trata de la deficiencia de factores de la coagulación, se procede a realizar correcciones a este TTPa prolongado, mediante la mezcla de plasma normal obtenido de individuos sanos en una cantidad 1:1. Si el TTPa se corrige a su valor normal, indica que el plasma normal adicionado aportó el factor deficiente y este efecto corrector constituye la base de muchos estudios presuntivos simples utilizados en la hemofilia.¹⁴

De no corregir, se sospecha de la presencia de inhibidor dirigido contra algún factor que interviene en la vía intrínseca. Para descartar tal situación antes de orientar el estudio hacia la búsqueda de inhibidor (diluciones del TTPa), se recomienda que la mezcla del plasma del paciente con el plasma normal para determinar el TTPa sea incubado por 1-2 horas a 37° C, en muchas ocasiones el alargamiento de tal estudio se corrige entonces.

Cuantificación de factores. Los factores de la coagulación son proteínas difíciles de evaluar por métodos químicos. La cuantificación tradicional de laboratorio no distingue alteraciones cuantitativas de cualitativas. Por mucho tiempo se supuso que las coagulopatías hereditarias se debían a déficit de la proteína específica, ahora con las técnicas inmunológicas se ha demostrado que la pérdida de la actividad coagulante puede derivar de la biosíntesis deficiente o defectuosa de la proteína afectada. Actualmente los estudios relacionados a estos factores se expresan como Material de reacción cruzada (MRC) positivo o negativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Lo que indica un estudio MRC positivo es que a nivel plasmático existe una sustancia con similitud antigénica al factor de la coagulación anormal (MRC positiva o cualitativa), en tanto que hallazgos MRC negativos indican ausencia de la proteína antigénica y sugieren que la biosíntesis del factor involucrado es escasa (MRC negativo o cuantitativo).

Los Métodos de cuantificación de factores. Los métodos que miden la actividad funcional del factor deficiente se clasifican en coagulométricos y cromogénicos. Los primeros consisten en medir el tiempo que tarda en formarse un coágulo a través de un censor que capta cambios en la luz del plasma y los cromogénicos miden la reacción producida por la liberación de un compuesto colorido mediante fotometría.

La proteína del FVIII: C y FIX: C, se determina por ensayos inmunológicos del antígeno (Ag del FVIII y FIX (procedimientos inmunoradiométricos -IRMA- o inmunoabsorbentes ligados a enzimas -ELISA-). Tienen la capacidad de detectar moléculas normales o anormales del factor afectado. Si el nivel del Ag del factor es normal y la actividad coagulante está disminuida, el paciente tiene una molécula de factor disfuncionante (hemofilia Ag -positiva) o lo que también se ha denominado material de reacción cruzada positiva (MRC positiva). Para otros pacientes tanto el Ag como la actividad son indetectables, y se denominan hemofilia Ag-negativo o bien MRC negativo.

El estudio de portadoras. En familias con historia de hemofilia, el diagnóstico de portadoras también es muy importante, sobre todo para brindar un adecuado consejo genético en las mujeres afectadas. Para casos de hemofilia novo, debe estudiarse el gen afectado (VIII o IX) y detectar la posible mutación.^{3,14}

El diagnóstico se sospechará en hijos de mujeres portadoras conocidas (historia familiar de hemofilia). El estudio a los recién nacidos debe efectuarse tempranamente, en situaciones de urgencia, se aconseja tomar la muestra de sangre del cordón umbilical, de lo contrario lo prudente es tomar una muestra de vena periférica después de los 6 meses de edad, para mayor exactitud de resultado, una vez que se halla superado la inmadurez hepática del recién nacido.

En las portadoras, el factor deficiente se encuentra en una concentración plasmática cercana al 50%. Antiguamente se determinaba la actividad funcional del FVIII: C o FIX: C pero los resultados positivos y que fueran fidedignos para el estudio de portadora sólo alcanzaban el 35% de todas las mujeres estudiadas, por lo que ésta técnica está en desuso.

El inmunoensayo es una técnica actual que se utiliza en conjunto con la actividad funcional del factor afectado. En el caso de la Hemofilia A, se aplica al factor de von Willebrand (FvW) y posteriormente se determina la proporción entre el FVIII: C y FvW, siendo posible diferenciar a la población portadora de las mujeres sanas. La tasa de detección global va de 72-94% lo que la hace una técnica efectiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El análisis de polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP) puede ser exitoso para determinar de manera indirecta el gen afectado (árbol genealógico) y se realiza a la madre de un hemofílico. Cerca del 70% de portadoras se detectan por éste método.

Existen técnicas con DNA recombinante también útiles para detectar a las portadoras o para el diagnóstico prenatal, (productos de madres portadoras conocidas) y la prueba más específica es por análisis de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detecta hasta el 95% de las mujeres portadoras. Otro estudio útil es la identificación directa de la mutación patológica en el gen del FVIII: C o FIX: C.^{3,8,9}

PRUEBAS DE HEMOSTASIA	HEMOFILIA A	HEMOFILIA B	ENFERMEDAD DE von WILLEBRAND
Cuenta de plaquetas	Normal	Normal	Normal
Tiempo de hemorragia	Normal	Normal	Prolongado
TP	Normal	Normal	Normal
TTPa	Prolongado	Prolongado	Normal / Prolongado
TT	Normal	Normal	Normal
Fibrinógeno	Normal	Normal	Normal
FVIII: C	Bajo	Normal	Bajo
FIX: C	Normal	Bajo	Normal
FvW: Ag	Normal	Normal	Bajo
FvW: RiCof	Normal	Normal	Bajo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el resto de deficiencias hereditarias de los factores de coagulación y que además se evidencian por hemorragias, son el caso del FVII: C, FX: C, FII: C, etc., o bien con deficiencias hereditarias combinadas como lo es la deficiencia de FV: C / FVIII: C y que es debida a la deficiencia del inhibidor de la proteína C activada.

Específicamente la Hemofilia A debe diferenciarse de la enfermedad de von Willebrand (EvW) trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por la síntesis, liberación o función anormal del Factor de von Willebrand (FvW) plasmático y plaquetario. Se trata de un defecto básico de la hemostasia primaria, donde interviene el FvW al permitir la adhesión plaquetaria al endotelio lesionado a través de la glucoproteína Ib-IX y agregación plaquetaria en condiciones de turbulencia del flujo mediante la glucoproteína IIb-IIIa. Dentro de la hemostasia secundaria no tiene una participación directa, sin embargo el FvW es el acarreador del FVIII procoagulante al formar un complejo FvW / FVIII: C y que tiene como finalidad proteger a este último de la degradación proteolítica que sufriría si circula sólo en la sangre. De manera que si en la EvW disminuye el FvW, también lo hace el complejo FvW / FVIII: C y el FVIII circulante libre es degradado.^{35,40}

El nivel plasmático del FVII: C en la EvW difiere de acuerdo al tipo de EvW de que se trate. Particularmente en el tipo 3 en donde existe ausencia absoluta de FvW y en el tipo 2N (tipo Normandy) donde existe de manera asociada deficiencia cualitativa del FvW con baja afinidad por el FVIII: C, los niveles de FVIII: C suelen variar de concentraciones < 0.5 UI /mL hasta > 1.0 UI /mL.

La EvW se puede diferenciar de la hemofilia A mediante los estudios de hemostasia primaria, sobre todo el tiempo de hemorragia, que se encuentra alterado en la EvW (alargado).

Es necesario también que se descarte la posibilidad de que se trate de una hemofilia adquirida, por presencia de algún anticuerpo dirigido contra los factores afectados y que se ha visto se asocia a estados donde el sistema inmune se ve alterado, como por ejemplo el Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), Artritis reumatoide (AR), embarazo, post parto, etc.^{3,16}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

Las estadísticas previas estimaban que la población de hemofílicos era de 1: 10,000 varones. Sin embargo esta cifra ha descendido en forma consistente tanto en los países desarrollados como los que se consideran en vías de desarrollo. En la última década diversos factores (el control de la fertilidad al introducirse mas anticonceptivos al mercado y las crisis económicas con lo cual disminuye el número de hijos por pareja) determinan disminución de la frecuencia en todos los países.¹³

El tratamiento de los pacientes con hemofilia consiste en incrementar el nivel plasmático del factor deficiente mediante la administración de concentrados que contengan el tipo de factor que se encuentra disminuido, o en algunos casos medicamentos que faciliten la liberación a la circulación del factor.

Toda hemorragia en el paciente portador de hemofilia es una urgencia, por lo que el tratamiento debe iniciarse de inmediato con la aplicación de medidas locales como: taponamiento, inmovilización, aplicación de compresas frías etc, y medidas generales tales como analgésicos, antiinflamatorios y la aplicación de concentrados de factor.

El tratamiento que debe recibir el paciente está en relación con el tipo de hemofilia, el porcentaje de actividad, el sitio de la hemorragia y la presencia de inhibidores.²⁸

HEMOFILIA A

Crioprecipitados

El crioprecipitado es la fracción del plasma insoluble en frío que se recupera por centrifugación cuando el plasma fresco congelado ha sido descongelado a 4° C; la mayoría de los bancos de sangre producen crioprecipitados para el tratamiento de la hemofilia A; el crioprecipitado de un sólo donador produce de 80-100 UI de actividad de FVIII.

Las complicaciones del uso del crioprecipitado tiene los mismos riesgos de transmisión de enfermedades que el plasma fresco congelado. Pacientes que reciben grandes cantidades de crioprecipitados para la hemofilia A y por largos periodos de tiempo (procedimientos quirúrgicos) han tenido hemorragia a pesar de adecuados niveles de FVIII: C y de factor de von Willebrand (FvW); esta hemorragia esta relacionada a altos niveles de fibrinógeno, que producen altas cantidades de productos de degradación de fibrina y alargamiento de tiempo de hemorragia.^{3,12}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Concentrados de FVIII

En los concentrados de FVIII varía la actividad específica de los concentrados. Los concentrados de baja pureza y pureza intermedia contienen además de FVIII otras proteínas plasmáticas como inmonoglobulinas, fibrinógeno, inmunocomplejos etc.

Existen varios métodos de purificación para evitar que los concentrados contengan otras proteínas adicionales al FVIII para obtener un concentrado más puro. Una de las ventajas de estos métodos de fraccionamiento es que remueven una cantidad de posibles virus que se encuentran en el pool de plasma. Con base en los recientes avances en la biotecnología junto con la clonación del gené que codifica para el FVIII ha sido posible obtener el FVIII recombinante (FVIIIr); estos productos son sintetizados por medio de la ingeniería genética a través de las moléculas de DNA, las cuales codifican la producción de factor.²⁴

Terapia no sustitutiva

Los pacientes con hemofilia A pueden ser manejados con tratamiento farmacológico o terapia no sustitutiva para reducir las complicaciones de los productos derivados del plasma como es el uso de la desmopresina (DDAVP) para pacientes con hemofilia leve y algunos con hemofilia moderada.³⁷

HEMOFILIA B

Plasma fresco congelado

El plasma fresco congelado (PFC) se obtiene por centrifugación de la sangre total en las primeras 6 horas de obtenida; si el plasma se obtiene posterior a este periodo se denomina plasma envejecido y su concentración de los factores lábiles de la coagulación (factor V y VIII) pueden reducirse a una concentración de 15 UI/dL. En el pasado el plasma fresco congelado (PFC) se usó ampliamente como expansor de volumen y para proporcionar apoyo nutricional en pacientes con deficiencias de proteínas; en la actualidad las indicaciones del PFC están muy limitadas; la principal indicación es proporcionar factores de coagulación específicos, tanto procoagulantes como anti coagulantes naturales.^{12,16}

Dosis. Una unidad o bolsa de PFC contiene aproximadamente de 250 – 300 mL y cada mililitro de plasma contiene una unidad de factor de coagulación aproximadamente. La dosis recomendable es de 10 – 15 mL / kg de peso, dosis adicionales de PFC dependerá de la vida media de cada factor de coagulación que se está reemplazando (ejemplo la vida media del FVII es de 4 a 6 horas y del XI es de 60 horas). La sobre carga circulatoria puede ocurrir cuando se exceden dosis de mayor o igual a 30 mL / kg /día, por lo tanto, es difícil alcanzar un nivel hemostático adecuado en pacientes con deficiencia hereditaria de los factores de coagulación como ocurre en los pacientes con hemofilia B cuando se someten a intervenciones quirúrgicas.^{3,30}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con el PFC no se requieren pruebas cruzadas, pero deben ser compatibles por grupo ABO.

Complicaciones. Los riesgos del uso del PFC incluyen reacciones alérgicas o anafilácticas, así mismo, edema agudo de pulmón no cardiogénico, hipervolemia e insuficiencia cardíaca, anticuerpos IgA en pacientes con deficiencia de IgA, y al igual que otros componentes de la sangre existe el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas por transfusión. Algunos centros hospitalarios han desarrollado técnicas de inactivación viral en el PFC con solvente / detergente.

Concentrados de FIX

El paciente con hemofilia B se ha tratado con productos derivados del plasma llamados concentrados de complejo protrombínico (CCP); estos productos contienen adicionalmente otros factores vitamino K dependientes principalmente FII y FX; una de las principales complicaciones con este tratamiento es la presencia de fenómenos tromboticos (infarto al miocardio, trombosis venosas y coagulación intravascular diseminada) al parecer ocasionadas por el incremento en FII y FX; para evitar esta complicación recientemente, se han obtenido CCP por cromatografía por afinidad con o sin anticuerpos monoclonales y obtener mayor pureza del FIX con pequeñas cantidades de FII y FX, por lo que es preferible utilizar estos liofilizados y evitar las complicaciones anteriores. Los CCP con actividad específica de proteína que varían de 0.75 a 3 UI / mg de proteína en comparación con concentrados de FIX de alta pureza que contienen de 50 – 210 UI/ mg de proteína.

Terapia sustitutiva o no farmacológica

Para un adecuado tratamiento sustitutivo, es necesario el diagnóstico biológico correcto del paciente, el tipo de hemofilia, el nivel de actividad y la presencia de inhibidores. Detectar el sitio de la hemorragia para indicar la dosis necesaria y la frecuencia del tratamiento.

Como regla general, la infusión de 1 UI de FVIII / kg de peso corporal incrementa la concentración de FVIII en plasma a 2 UI / dL con una vida media de 8 – 12 horas mientras que la infusión de 1 UI de FIX / kg de peso corporal incrementa la concentración de FIX a 1 UI / dL con una vida media de 18 – 24 horas. El éxito del tratamiento dependerá del nivel de factor que es necesario para corregir la hemorragia en el paciente, por ejemplo en un paciente con hemorragia intracraneana la concentración de FVIII y de FIX que se requiere es de 100 UI / dL, por lo que la dosis recomendada en pacientes con deficiencia de FVIII es de 50 UI / kg / dosis cada 8 – 12 horas, mientras que en la deficiencia de FIX deberá ser de 100 UI / kg / dosis.^{3,19}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sitio de la hemorragia	Nivel de factor deficiente (U / dL)	Dosis del FVIII : C (U / kg / dosis)	Dosis del FIX : C (U / kg / dosis)	Duración del tratamiento
Hemartrosis	20 - 30	10- 15	20 - 30	1 dosis
Hematomas musculares	40	20	40	1 a 3 dosis hasta resolución
Hematoma de psosas	40 - 50	20- 25	40 -50	Hasta resolución
Hematuria	40 -50	20 - 25	40 - 50	5 días
Hemorragia en SNC	100	50	100	7 - 14 días o hasta resolución
Cirugía menor	40 - 50	20 - 25	40 - 50	Variable
Cirugía mayor	80 - 100	40 - 50	80 - 100	7 - 14 días

Modalidades de tratamiento

El paciente con hemofilia requiere de la integración multidisciplinaria del personal médico involucrado como el hematólogo, pediatra, ortopedista, reumatólogo, odontólogo, médico en rehabilitación, terapeutas físicos y ocupacionales, psicólogo, trabajadora social, enfermería, infectólogo, etc.

El tratamiento óptimo para el paciente debe ser inmediato para corregir el defecto hemostático al primer signo de hemorragia, desde las medidas locales hasta la terapia sustitutiva con las dosis apropiadas.³

Tratamiento domiciliario

Se lleva a cabo en la casa, la escuela, el trabajo, durante las vacaciones, etc, puede ser por autoinfusión o por sus familiares. La ventaja es mejorar la calidad de vida del paciente, reducir las ausencias frecuentes en la escuela o el trabajo y evitar hospitalizaciones innecesarias. El programa consiste en proporcionar una atención adecuada por supervisión médica, con una cantidad determinada de concentrados de factor, indicar cómo y cuándo tratar los episodios de hemorragia, la forma de almacenar los concentrados, la preparación, la venopunción, la forma de desechar las agujas y las guías de las dosis del factor, la duración del tratamiento, así como la indicación de canalizar de inmediato al lugar apropiado cuando se presenten hemorragias potencialmente mortales.^{3,29,30}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tratamiento ambulatorio

Debe ser iniciado en forma oportuna para evitar secuelas de las hemorragias; el paciente cuando presente una hemorragia deberá de iniciar las medidas generales y locales en casa para posteriormente ser atendido en unidades con terapia ambulatoria en Bancos de Sangre o servicio de urgencia.

Tratamiento intrahospitalario

En la actualidad la mayoría de las hemorragias en los pacientes hemofílicos pueden ser tratadas en forma intradomiciliaria o ambulatoria, y solamente se hospitalizan aquellos pacientes que presentan hemorragias potencialmente mortales o aquellas que pueden tener secuelas importantes que requieren tratamiento de reposo absoluto y mayor frecuencia del tratamiento. Las hemorragias que deben atenderse intrahospitalariamente son : la hemorragia de tubo digestivo alto, hematoma del músculo psoas , hemorragia retroperitoneal, sospecha o hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia en cuello etc.

Antifibrinolíticos

Estos productos inhiben la activación del plasminógeno y la actividad de la plasmina, por lo tanto, previenen la lisis del coágulo, se usan con frecuencia en hemorragias de mucosa, en hemorragias orales y dental, sitios en donde existen grandes cantidades de t-PA (activador de plasminógeno tisular).

Los antifibrinolíticos se pueden administrar en forma sistemática o local, entre ellos se encuentra al ácido aminocaproico (Amicar) el cual se indica a dosis de 75 mg / kg c / 6 horas, el ácido tranexámico (25 mg / kg /8 horas) y la aprotinina. Están contraindicados en pacientes con hematuria, ya que al no lisar el coágulo éste puede obstruir el tracto urinario.

Analgésicos

Debe evitarse el uso de ácido acetilsalicílico y de los antiinflamatorios no esteroideos por el efecto inhibitorio que tienen estos productos sobre la función plaquetaria. Los analgésicos que se pueden utilizar es el paracetamol.^{12,17}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tratamiento Futuro

La meta es continuar investigando nuevos productos hemostáticos seguros y efectivos; los productos obtenidos por tecnología recombinante en los cuales la contaminación viral está virtualmente eliminada; se requiere encontrar nuevos estabilizadores que no sean obtenidos de sangre humana como la albúmina.

La hemofilia es una enfermedad en la que puede indicarse la terapia génica que consiste en insertar genes normales dentro de un número limitado de células somáticas, mediante vectores retrovirales, este procedimiento recibe el nombre de transfección genética; insertando un gen normal capaz de producir FVIII o FIX, y convertir una enfermedad grave a una enfermedad leve por incrementar la producción de factor este hecho recibe el nombre de transducción genética. La terapia génica podría eliminar la necesidad de terapia sustitutiva aún sin que el paciente sea totalmente curado.^{3,20}

CON
FALLA DE ORIGEN

INHIBIDORES EN HEMOFILIA A Y B.

Los inhibidores representan un obstáculo importante para el tratamiento ideal del paciente con hemofilia.

Los inhibidores son anticuerpos a los factores VIII o IX los cuales se originan en algunos pacientes con hemofilia A y B después de la transfusión de productos sanguíneos que contiene factor VIII o IX. Los anticuerpos neutralizan la infusión terapéutica de estos factores. La prevalencia de inhibidores es mayor en la hemofilia A con el 10% de los pacientes y de < 3% en lo pacientes con hemofilia B. Los inhibidores son más comunes en hemofilia grave que en hemofilia leve y moderada, tienden a presentarse en familias, en parte por que los familiares afectados comparten la misma mutación del gen. Los pacientes desarrollan inhibidores usualmente hasta después de algunos tratamientos con el factor de coagulación deficiente (medida de 8 ó 9 exposiciones) los cuales pueden presentarse en jóvenes si el tratamiento ha estado disponible.^{3,36}

Un inhibidor se sospecha cuando en un paciente no cede la hemorragia después de una infusión de su factor de coagulación. Las pruebas de laboratorio pueden demostrar que el nivel plasmático de FVIII del paciente no incrementa al nivel esperado después de una infusión de factor, o que la vida media plasmática del FVIII transfundido es más corta que la esperada. Las pruebas también pueden mostrar que el plasma de los pacientes destruye el factor VIII o IX del plasma normal.

La presencia de un inhibidor no cambia las localizaciones típicas, frecuencia o severidad de las hemorragias sino que inhibe la capacidad de tratarlas. Dos patrones de respuesta inmune son observados después de la transfusión de factor VIII o IX. En los de "baja respuesta" los niveles del inhibidor son bajos y no aumentan considerablemente después de tratamientos adicionales con el factor de la coagulación deficiente. En los de "alta respuesta", el tratamiento con el factor de la coagulación estimula la producción de más anticuerpo y los niveles del inhibidor aumentan en pocos días; si el paciente no se expone nuevamente al factor de coagulación, el nivel del inhibidor caerá gradualmente. En ocasiones los pacientes con inhibidores al FIX desarrollan reacciones alérgicas severas, como la anafilaxia cuando reciben este factor adicional.¹⁸

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tratamiento.

Las hemorragias en pacientes con inhibidores pueden ser difíciles de manejar. Las pruebas para conocer el nivel del factor y la potencia del inhibidor son necesarias para una guía del tratamiento. Tratamientos experimentales pueden ser necesarios en algunos casos.

Las hemorragias menores pueden resolverse con reposo en cama para que los coágulos débiles en los vasos dañados no sean removidos. Los pacientes con inhibidores de baja respuesta pueden ser tratados para todas las hemorragias con factor VIII o IX, utilizando dosis altas mayores que las que recibe un paciente sin inhibidor.

En los pacientes con inhibidores de alta respuesta con hemofilia A, las hemorragias moderadas pueden ser tratadas con complejo de protrombina u otros agentes que no producen incremento en los niveles del inhibidor. Los pacientes con inhibidores al FIX mejor son tratados con grandes dosis de FVII activado, cuando esta disponible. Las hemorragias graves son tratadas de preferencia con dosis altas de concentrado de factor de coagulación deficiente para aumentar el nivel plasmático del factor dentro de un límite terapéutico. Si el nivel plasmático es alcanzado, la hemostasia seguramente será obtenida.

Desmopresina.

La desmopresina es un análogo sintético de la hormona natural vasopresina, media la liberación de FVIII, factor de von Willebrand y activador de plasminógeno de los sitios de almacenamiento a la circulación. Es ampliamente usado para el tratamiento de la hemofilia A leve y enfermedad de von Willebrand. Es efectiva sólo en personas que producen alguna cantidad de FVIII. En unos pocos casos de inhibidores de baja respuesta en pacientes con hemofilia leve, la desmopresina libera suficiente FVIII almacenado hacia la circulación para proveer hemostasia por breve período. La medicación es menos útil en hemofilia severa o en la presencia de un potente inhibidor.

Concentrado de factor humano VIII o IX.

Un gran bolo de concentrado humano de FVIII o de FIX purificado puede ser administrado directamente, si el nivel del inhibidor es bajo, menor de 5 unidades Bethesda, es un intento para incrementar el nivel del factor en plasma aproximadamente 30 U / dL. Se sugiere una dosis inicial de FVIII de 40 U / kg más 20 U / kg por cada unidad Bethesda de inhibidor. El nivel de FVIII en plasma debe ser medido inmediatamente después de la infusión, si el nivel no es aún lo suficientemente alto, otra dosis de concentrado puede ser administrada.

Factor VIII porcino.

Un concentrado de FVIII está hecho de plasma porcino, que interactúa normalmente en el sistema de coagulación humano, pero los anticuerpos del inhibidor que se originan del FVIII humano tienen mucho menos efecto neutralizante contra el FVIII porcino. En promedio un inhibidor humano neutraliza sólo una cuarta a una quinta parte del porcino que el FVIII humano.^{3, 12, 16}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Concentrado de complejo de protrombina (CCP)

El CCP es el producto mas comúnmente usado para tratar hemorragias de leve a moderadas en pacientes con inhibidores de alta respuesta. Cuando el plasma es fraccionado, cuatro factores de la coagulación: protrombina, FVII, FIX y FX se aíslan juntos. Alguna activación de éstos puede ocurrir durante el fraccionamiento y puede ser reforzado deliberadamente para crear CCP activado (CCPa). El FVII activado y el FX activado promueven la activación de otros factores de coagulación en plasma distales al sitio de acción de los factores VIII y IX, por lo tanto, ellos evitan a los factores VIII y IX en algún grado.

Ensayos clínicos doble ciego de estos agentes para hemorragias articulares en pacientes con hemofilia A e inhibidores fueron realizados suministrando dosis únicas y observando el límite de movilidad articular y la percepción de los pacientes del dolor varias horas después. En todos los estudios, una dosis de CCP o CCPa de 50-75 U / kg fueron efectivas en cerca de la mitad de los casos, dosis repetidas pueden ser efectivas en pacientes que no responden a la primera.

FVII activado

El FVII purificado en su forma activa fue inicialmente obtenido del plasma humano y mas tarde por tecnología recombinante. La eficacia con dos o tres dosis es similar a las dosis del CCP o CCPa. La incidencia de coagulación excesiva es muy baja y el producto puede ser seguro para su uso en cirugía. Porque no contiene FIX, este producto es de elección para pacientes con inhibidores al FIX y reacciones alérgicas a las infusiones de FIX.

Supresión inmune de los inhibidores

Los pacientes hemofílicos con inhibidores no tienen un beneficio notable al uso de medicamentos inmunosupresores solos. La inducción de tolerancia a la transfusión de factor VIII o IX se ha probado por la administración regular de grandes dosis de concentrado por un largo periodo de tiempo. En la gran mayoría de los pacientes, el nivel del inhibidor inicialmente aumenta durante el primer mes de tratamiento y después, durante el segundo mes, cae abruptamente a un nivel mucho más bajo y posteriormente cae gradualmente por varios meses hasta desaparecer.

El éxito con la inducción de la tolerancia inmune correlaciona importantemente con los bajos niveles del inhibidor cuando el tratamiento de tolerancia se inicia y los bajos niveles del inhibidor en el pasado. Pacientes con niveles muy altos de inhibidor al momento o en el pasado tienen una pobre oportunidad de respuesta.

La inducción de tolerancia inmune no debería intentarse al menos que una adecuada cantidad de concentrados esté disponible para tratar al paciente al menos durante un año. Interrumpir el tratamiento puede resultar en una re-emergencia por incrementar el nivel del inhibidor.^{3,18}

CON
FALLA DE ORIGEN

TERAPIA GÉNICA EN HEMOFILIA

La terapia génica permite la corrección de los defectos genéticos causantes de una enfermedad, mediante la transferencia de material genético a un paciente.

Las deficiencias de factor VIII y de factor IX constituyen los desórdenes hemorrágicos hereditarios severos con mayor prevalencia en la población.

Ambas proteínas de gran tamaño, experimentan una serie de modificaciones postraduccion genética, y se encuentran codificadas por amplios y complejos genes, próximos al extremo del brazo largo del cromosoma X.

Los actuales tratamientos incrementan la esperanza y calidad de vida de los pacientes; sin embargo no cura la hemofilia y conlleva a diversos problemas secundarios entre ellos la aparición de inhibidores del FVIII y del FIX, la necesidad de constantes punciones venosas, la disponibilidad a los concentrados y la dependencia de la estabilidad de estos últimos.

Por esta razón existe la necesidad de una terapia alternativa que consiga una cura permanente o de larga duración.

La corrección de la anomalía genética, incorporando los genes normales, añadidos a un limitado número de células somáticas de un paciente con hemofilia, debe de constituir el mejor método de tratamiento. Este proceso recibe el nombre de transfección genética (verdadero trasplante de genes). Incorporando el nuevo gen a la célula, la capacidad para producir en el paciente, y de forma continua, la proteína de interés. Este hecho recibe el nombre de transducción genética.

Este acercamiento supone: a) la introducción de un gen funcionante codificador de las secuencias proteicas del FVIII o FIX. b) Debe estar bajo un control genético apropiado en células o tejidos capaces de sintetizar la proteína relevante. c) Que además estas células sean capaces de producir las necesarias modificaciones postraduccion genética. d) Y finalmente que sean capaces de liberarlas al torrente sanguíneo, a un ritmo capaz de elevar el nivel circulante del factor de la coagulación entre 50 y 150 % del normal. Una situación menos ideal, pero también de un gran interés clínico, consistiría en lograr niveles circulantes mantenidos del factor de la coagulación entre 5 y 10 % del normal. Ello mejoraría de forma muy importante la situación clínica, y podría ser más fácil de conseguir que un nivel normal completamente regulado.

Una ventaja de la hemofilia, como modelo de terapia génica, consiste en que no es necesaria una regulación muy precisa de la expresión del gen tranfectado. Ello no ocurre en otros procesos hereditarios, en los que se necesita una regulación de la proteína mucho más precisa. En la diabetes por ejemplo, un exceso de insulina puede ser tan nocivo como lo es su deficiencia.^{3,12}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La terapia génica no queda restringida a la modificación genética de los hepatocitos. Se pueden utilizar otros tejidos, siempre y cuando las células diana dispongan de maquinaria apropiada para las modificaciones postraduccion genética de los factores de la coagulación, y que las proteínas fabricadas sean secretadas teniendo acceso a la circulación.

Aunque no fuera la intención primitiva, a la hora de la verdad la primera terapia génica en hemofilia se hizo en humanos en el año 1985 por el grupo de la Dra. Lewis (Pittsburg, USA) al efectuar un trasplante de hígado normal a un paciente hemofílico. El objetivo en aquel caso era superar una hepatopatía avanzada como consecuencia de una afección viral. Además de lograr este objetivo, pudo comprobarse cómo el paciente con el hígado transplantado mostraba una corrección de los niveles plasmáticos de FVIII. A pesar de este éxito, hoy por hoy, con la metodología actual de trasplante hepático, esta terapéutica se justifica con la única intención de curar la hemofilia.

El defecto de los genes del FVIII y FIX a menudo consiste en una simple sustitución de una única base, o en una pequeña deleción, por lo que surge la idea de reparar el gen. Para poder realizar tal tipo de reparación, teóricamente se necesitaría, que se pudiera dirigir a modo de diana, una secuencia corregida en el sitio único del cromosoma X de una población de células. En el momento actual rara vez se consigue eficientemente este objetivo.

En general se prefiere el método de aumento de genes. Esto es, la introducción de un minigen, conteniendo la codificación y secuencias control mediante integración al azar. Ello conlleva el riesgo inevitable de que algunas secuencias genéticas introducidas se insertan en otros genes, e interrumpen sus funciones. En la práctica este aspecto no parece ser un gran problema real, tal vez porque nueve décimas partes del DNA de mamíferos es no codificante, y en cualquier caso la mayor parte de los genes se encuentran en forma de dos copias. Otra posibilidad teórica, no observada en la práctica, la constituye la mutagénesis que induzca una transformación maligna, a través de activación de oncogenes celulares, o inactivación de genes represores.

Tipos de terapia génica.

Existen dos tipos de terapia génica según el tipo de célula utilizada:

1. La terapia génica de línea germinal: en la que el gen terapéutico se introduce en las células germinales como células del ovario o testículo que dan lugar a los ovocitos o a los espermatozoides. La modificación genética de este tipo de terapia, puede pasar a las siguientes generaciones. Existe una clara preocupación en relación con la modificación inadvertida del DNA que afecte a células germinales, que pudieran crear una enfermedad humana nueva e imprevista, o que interfiera con la evolución humana, de una forma no previsible. La modificación permanente del genoma humano de este tipo plantea cuestiones morales, éticas y científicas difíciles, que están siendo motivo de debate actual.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. La terapia génica somática: en ella la modificación genética queda restringida exclusivamente a células somáticas, sin efecto sobre las células germinales.

Así este último tipo asegura que el tratamiento afecte únicamente al paciente, pero no motiva la transmisión de la alteración genética inducida a las siguientes generaciones.

Asimismo se pueden distinguir dos tipos básicos de estrategias en base a la metodología:

1. Terapia génica ex – vivo. Se basa en el aislamiento de células del propio paciente y su modificación genética en el laboratorio. Posteriormente, las células modificadas, capaces ya de producir el factor homeostático, se reimplanta en el paciente. Esta modificación genética se restringe a las células aisladas, sin que haya posibilidad de que dicha modificación genética se transfiera a células germinales.
2. Terapia génica in – vivo. Pretende introducir los genes deseados en células del paciente in vivo, preservando la integridad de la célula diana.

Métodos de introducción de genes nuevos en células somáticas diana.

Existen diversos procedimientos, y cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes.

1. Métodos físicos. La entrada del DNA purificado puede ser facilitada aplicando una corriente eléctrica breve, pero de alto voltaje, o mediante la microinyección en células individuales, usando agujas extremadamente finas, bajo control microscópico. Asimismo se han utilizado liposomas para transferencia genética. Estos elementos tienen la ventaja de admitir genes de gran tamaño, y además están constituidos por materiales no tóxicos fácilmente degradables, lo que puede facilitar tratamientos repetitivos. Todos estos procedimientos muestran su éxito pero suelen poseer una baja eficiencia.
2. Vectores de genomas virales. En contraste con los procedimientos físicos, este sistema reproduce los métodos que los virus han elaborado colocando genes en células huésped, lo que constituye un acontecimiento habitual del ciclo vital de los virus naturales, tanto RNA como DNA. Estos agentes infecciosos se han ido seleccionando durante la evolución, hasta conseguir introducir eficientemente su genoma en las células diana, incluso evadiendo los sistemas naturales de las defensas de huésped. La ciencia aprendiendo de los trucos desarrollados por varios tipos de virus, ha logrado insertar genes en células diana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Así el virus invasor utilizado recibe el nombre de vector, y su función es la de transportar el gen deseado al interior de la célula. Cuando se usan los vectores virales se retiran previamente los genes víricos críticos, lo que conduce a la formación de virus defectuosos en su propiedad de replicación, para así evitar su posibilidad de infección. Los genes codificantes de los factores VIII y IX pueden sustituir a los genes virales, para posteriormente ser conducidos a la célula diana. Tras entrar en la célula, el material genético se integra en el DNA celular.

La hemofilia A y B son candidatas adecuadas para la terapia génica, si bien los problemas mayores todavía permanecen sin resolver. No obstante los datos actuales apoyan el inicio de ensayos clínicos de terapia génica en hemofilia. Con los esfuerzos actualmente dirigidos hacia la mejora de los vectores de transferencia génica, y el desarrollo de metodología, que permitan una expresión mantenida del factor hemostático, la terapia génica de la hemofilia terminará siendo una realidad. ³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APOYO PSICOLÓGICO

La importancia de la atención psicológica del paciente hemofílico radica en que los padres se vuelven hiperprotectores por los riesgos de la enfermedad del paciente provocando en el niño una peor condición física que lo llevará a la necesidad de más tratamiento. El objetivo de un apoyo psicológico es la de crear en los familiares del paciente una actitud y forma de educar sana que facilite al niño con hemofilia una vida independiente y gratificante.

Debe haber una comunicación clara entre el equipo de ayuda, el paciente hemofílico y su familia.

Incluir al padre y a la madre en los programas educativos del niño con hemofilia.

El niño hemofílico se enfrenta a numerosas tensiones desde muy pequeño: el dolor, los problemas articulares, y el miedo a tener un episodio hemorrágico, el ausentismo escolar etc.

Por ello es natural que, ante situaciones de riesgo, el niño con hemofilia reaccione con ansiedad y lo que se espera es que tenga una reacción lábil para ser más rápido a la hora de responder a una situación de riesgo.

Los padres en este caso, pueden amortiguar o amplificar los problemas ante la enfermedad; si los padres aprenden a tolerar la incertidumbre por medio de información acerca de la enfermedad, ayudará a crecer a su hijo sin más tensiones añadidas que la hemofilia misma le plantea. De cómo manejen la ansiedad los padres se derivará el afrontamiento a la enfermedad; si los padres reaccionan desde el temor, el niño aprenderá este modelo.²⁶

Los procesos de ayuda deben planificarse apoyándose en los propios recursos y capacidades del individuo, en aquello que los niños hacen bien, en lugar de incidir en las carencias.

Objetivos:

- ☉ Lograr que los niños perciban, comprendan y asuman los límites que les impone su enfermedad.
- ☉ Promover la autonomía y el autocuidado.
- ☉ Proteger y desarrollar la autoestima de los niños.¹²

Es importante que el niño consiga un equilibrio entre la tendencia hacia una independencia lo más plena posible y el reconocimiento de que la hemofilia pone límites a algunas de sus actividades sobre todo en los niños con la euforia de algunos deportes como el fútbol o los deportes de contacto como karate etc. Sabemos que la enfermedad y sus síntomas pueden provocar sentimientos de derrotismo y desesperanza o, por el contrario, pueden suscitar sentimientos de reto y desafío.

La resistencia y fortaleza de los pacientes frente a su enfermedad será mayor en la medida en que seamos capaces de transmitirles estos últimos sentimientos.

En la sociedad actual imperan en muchos casos, valores físicos de belleza y fuerza, con respecto a otro tipo de valores intelectuales o éticos, dificulta en muchos casos esa aceptación de uno mismo si el cuerpo o belleza que esa persona tenga no coinciden con los cánones impuestos. En el caso de la hemofilia aumenta en la persona su percepción de ser diferente dificultando su socialización.

La aceptación de la enfermedad, y los límites que esta impone, por parte de los padres y del afectado, es fundamental para la adaptación a una enfermedad de estas características.

Aceptar el hecho de tener hemofilia es un proceso largo. Aceptar significa simplemente reconocer los hechos y suspender los juicios de valor. Decir "acepto el hecho de tener hemofilia" no significa que "acepto el hecho de tener hemofilia y me parece maravilloso". Significa: "Tengo hemofilia. Lo sé. Puede no agradarme. De hecho a veces estoy harto de tener que picarme y no poder ir de vacaciones a algunos sitios. Pero ahora dejo de lado mis deseos, evito los juicios de valor y afronto las cosas tal cual son".

Pero aun con toda la ayuda que las instituciones de salud otorgan a los pacientes con hemofilia, al llegar a la vida adulta se enfrentan a otro tipo de situaciones que aún no tienen solución, la más importante la de encontrar un empleo de acuerdo a sus capacidades por lo que en ocasiones al conseguir un empleo niegan el hecho de su enfermedad y raras veces lo conservan por los ausentismos no justificados y cuando son justificados los despiden por su enfermedad y cuando no es por esta razón lo hacen cuando se enteran de que además portan alguna otra enfermedad como el VIH.

A pesar de existir feria del empleo para discapacitados no se contempla a la hemofilia como una enfermedad que puede producir una discapacidad pues no es una enfermedad discapacitante sino limitante esto obviamente, baja la autoestima de cualquier persona que quiere depender de si mismo y ser independiente. Otro de los problemas que se presentan en menor grado es cuando encontramos pacientes hemofílicos con retraso mental pues dificulta un adecuado tratamiento y recae la responsabilidad en los padres.

La aventura de crecer con una característica diferente a los demás en una sociedad que tiende a normalizarlo todo es un reto. El hecho de hacerlo agradable y fructífero depende más de nuestro esfuerzo que de lo que nos haya tocado en suerte en la lotería genética.¹²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO Y CUIDADO BUCO - DENTAL PARA PACIENTES CON HEMOFILIA

Uno de los problemas a los que se enfrenta el paciente hemofílico es la hemorragia a nivel bucal debido al poco cuidado de la misma ya que el desconocimiento de una adecuada higiene nos lleva a un círculo vicioso en donde el paciente no realiza el cepillado por temor de provocarse una hemorragia lo que nos lleva a una gingivitis generalizada que sangrara con el menor estímulo.

Antiguamente el tratamiento odontológico del paciente hemofílico se realizaba con mucho temor porque el más ligero corte o abrasión sobre los tejidos blandos en la cavidad oral del paciente hemofílico puede ocasionar sangrado intenso a veces en forma masiva y prolongada, inclusive con la necesidad de hospitalizar a los enfermos por largas temporadas. Con la introducción de los concentrados purificados de FVIII y FIX, en la actualidad se pueden realizar todo tipo de tratamientos odontológicos de manera ambulatoria.

Los problemas dentarios en la hemofilia son secundarios y están relacionados con la falta de tratamiento dental adecuado; consideramos que cualquier procedimiento donde se anticipa hemorragia (cirugía periodontal o la exodoncia) deberá efectuarse por un Cirujano Dentista familiarizado con el cuidado de pacientes que tienen trastornos de la coagulación. Debemos consultar siempre con el médico tratante y / o con el hematólogo a cargo del mismo; de la misma manera tener cuidado con el manejo de los instrumentos dentales, puesto que podemos ocasionar lesiones en los tejidos adyacentes y sangrar con facilidad alguna zona (pieza de alta velocidad, aspirador de saliva, portaimpresiones, películas de rayos X etcétera).^{3,23}

Cuidado dental primario

Desde el punto de vista odontológico, los pacientes con hemofilia son pacientes especiales, puesto que el tratamiento dental rutinario, incluyendo las extracciones, generalmente pueden y ponen en peligro la vida de los mismos.

El cuidado dental primario implica la ayuda de los pacientes con hemofilia, sus familiares cercanos, parientes y amigos, para prevenir enfermedades dentales en primera instancia.

Las dos principales enfermedades bucales que afectan a todas las personas, incluyendo aquellas con hemofilia son:

- ☛ Caries dental; y
- ☛ Gingivitis / periodontitis.

La caries dental ocurre cuando los tejidos duros de los dientes, específicamente esmalte y dentina, sufren una desmineralización causada por la acción de bacterias en los alimentos, especialmente en los azúcares. Estas bacterias producen un ácido que desmineraliza la superficie dura del diente , el dolor del diente, como resultado de caries, se produce sólo cuando la condición se ha desarrollado durante meses o años, una vez que la cavidad ha perforado la estructura del diente y está contigua o cerca del paquete vasculonervioso.

La causa principal de la caries es un exceso en la ingesta de azúcares.

Prevención de caries dental

☉ La mejor forma de prevenir esta enfermedad es con una adecuada educación a nuestros pacientes sean o no hemofílicos; comenzando con la técnica de cepillado y motivándolo a realizarla tres veces al día.

☉ Otra forma de prevención es la de integrar el fluoruro en la dieta del paciente esto aumentará la resistencia del diente contra la caries.

☉ Los selladores de fisuras son otra forma de reducir la incidencia de la caries y consiste en aplicar selladores en las superficies masticatorias de los dientes.

☉ Otro método es reducir la ingesta de alimentos altos en azúcar entre comidas ya que estos alimentos causan un aumento en la acidez de la saliva.

El cuidado dental preventivo lo inicia el paciente en casa, utilizando los hábitos de higiene como la técnica de cepillado; ésta no soluciona sus problemas dentales pero si ayuda en gran medida a controlar la caries y los problemas parodontales, haciendo hincapié en aquellos pacientes que se encuentran discapacitados o imposibilitados físicamente. Los pacientes hemofílicos deben de entender la importancia de dichos cuidados ya que de esta manera evitan la formación de cálculo dentario y como consecuencia la hemorragia gingival.

Estos métodos si son utilizados en combinación, podrían reducir los problemas de caries en los pacientes con hemofilia en una cantidad significativa (70-80 %) y evitar mucho dolor y preocupaciones. Este problema puede afectar a personas de cualquier edad, pero afecta principalmente a los niños y jóvenes.²²

Enfermedades de las encías

La saliva presente en la boca de las personas, es un líquido viscoso que cuando se libera de las glándulas salivales, libera iones de calcio.

Esta matriz viscosa proporciona un área ideal para que las bacterias se adhieran a los dientes. Los iones de calcio también se depositan en esta matriz y se endurecen y forman tártaro o cálculo dentario.

Si esta película no se retira, entonces cada día permite que se forme un nuevo depósito sobre el depósito anterior formando un tipo mas agresivo de bacterias que causarán inflamación de las encías. El objetivo de cualquier procedimiento de limpieza de oral, es reducir o eliminar esta cantidad de bacterias.²²

La higiene bucal puede ser lograda con auxiliares, tales como cepillos de dientes, hilo dental, cepillos interdentales, enjuagues etc.

Debemos recordar que la prevención en el caso de las enfermedades dentales para los pacientes con hemofilia es mejor, más económica y con menor riesgo de vida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Extracciones.

Las extracciones dentales quirúrgicas no se deben tomar a la ligera. Deben realizarse sólo cuando las circunstancias lo demanden ineludiblemente. En todos los casos de pacientes que reciben tratamiento dental que involucra coagulación de la sangre, se deberá administrar ácido tranexámico. La dosis para adultos es de 500 mg, una tableta cuatro veces al día, durante 10 días postoperatorios para prevenir la disolución del coágulo que se forma. Para los niños se deberá modificar la dosis anterior de acuerdo a su tamaño y edad. Si no se realizan extracciones o tratamiento periodontal, sólo restauraciones, entonces el ácido tranexámico deberá ser tomado durante tres a siete días. Si bien se necesitará de suturas luego de una extracción, no será necesario que estas permanezcan en la boca por más de 24 horas. Algunas veces, podría ser necesario retener los puntos de sutura por más tiempo, pero el cirujano dentista decidirá que es lo más apropiado; generalmente esto ocurre en un caso excepcional donde la cirugía dental es muy extensa.

La selección de un régimen nutricional adecuado es muy importante en el tratamiento postoperatorio de las exodoncias ya que deberán evitarse alimentos de consistencia dura que pongan en peligro la conservación del coágulo en los pacientes hemofílicos.

Restauraciones.

Las restauraciones como amalgamas, resinas, o incrustaciones deben realizarse cuando existe un proceso mínimo de enfermedad en el diente involucrado. Esto significa que la restauración resultante deberá de tener buen pronóstico a largo plazo y no realizar restauraciones con mal pronóstico especialmente si la cantidad de terapia sustitutiva disponible es limitada.

Tratamiento periodontal.

Existe una sólida base científica referente a que el tratamiento periodontal puede ser manejado por el paciente en un programa preventivo. Esto significa que pérdida de adherencia a la encía y las bolsas de una profundidad de hasta 4 mm tiene un buen pronóstico.

No obstante, para pacientes con una enfermedad periodontal más extensa o con defectos infraóseos el pronóstico es mas reservado y como tal, hace el tratamiento probablemente inapropiado para los pacientes con hemofilia, especialmente si el servicio tiene que ser limitado de alguna forma. Además, el elemento de tiempo que toma tal procedimiento y la necesidad de repetir los procedimientos es un objetivo de tratamiento bastante irrealista.²²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Prótesis y tratamiento de ortodoncia.

Normalmente no existe ningún problema en proporcionar una prótesis para un paciente con hemofilia o llevar a cabo procedimientos simples de ortodoncia ya sea con un aparato fijo o removible. No obstante estos procedimientos por sí mismos, generan una acumulación de placa dentobacteriana alrededor de ellas, lo cual aumenta la necesidad de programas domiciliarios preventivos, algunos de los cuales tienen que ser diseñados especialmente para la necesidades individuales del paciente. Este programa preventivo puede ser emprendido mejor por trabajadores de la salud, especialmente capacitados en este tipo de pacientes.

En centros medico-asistenciales donde la terapia sustitutiva no se encuentra disponible, entonces los tratamientos alternativos con plasma, sangre completa y desmopresina, tienen severas limitaciones. En circunstancias como éstas, las extracciones dentales pueden ser la única opción de tratamiento realista disponible para el alivio del dolor en los pacientes con hemofilia.³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIBRINAS ADHESIVAS

Las fibrinas adhesivas son sustancias que imitan la última fase de la coagulación sanguínea, por lo que actualmente se han utilizado en pacientes con defectos en la coagulación, evitan así en algunas ocasiones la administración de concentrados sanguíneos.

Existen diferentes hemostáticos locales como son: el alginato, el lápiz estípico, bismuto, cementos, colágena, antifibrinolíticos, esponjas, celulosa oxidada, veneno de víbora de Russell y trombina tóxica, todos estos producidos en los Hospitales de Banco de Sangre denominadas caseras y algunas de origen comercial.

Las fibrinas adhesivas se utilizan principalmente en cirugía para disminuir las hemorragias en los pacientes con alteraciones en la coagulación y disminuir los requerimientos transfusionales. También actúan como un sistema de liberación lenta para los antibióticos e incrementa la concentración local y extiende su periodo de tiempo; esto también permite la erradicación de infecciones que son resistentes a terapia sistémica por los mismos antibióticos que se incorporan a las fibrinas adhesivas.

Se han empleado las fibrinas adhesivas combinadas con antifibrinolíticos en pacientes hemofílicos que se someten a extracciones dentales de piezas permanentes, incluyendo pacientes con inhibidores, el tissucol con aprotinina y el ácido tranexámico en enjuagues orales durante una semana sin el uso de terapia de reemplazo ni antifibrinolítico sistémico.

En el año de 1990 en el Banco Central de Sangre de Centro Médico Nacional Siglo XXI se desarrolló un hemostático local el cual denominamos COAGULITE constituido por crioprecipitados (fibrinógeno y FXII) trombina y ácido aminocaproico aplicándolo sobre una matriz de algodón o gasa como apoyo para la formación del coágulo in situ.^{39,41}

Es útil en extracciones dentales, en pacientes con inhibidores y en algunos pacientes no ha sido necesario terapia de reemplazo.

El COAGULITE es una mezcla que contiene crioprecipitados obtenidos de plasma fresco congelado por el método de congelación y descongelación rápida. En una jeringa se mezclan los crioprecipitados 5 cc con 3 cc (750 mg) de ácido aminocaproico y en la segunda jeringa se prepara la trombina 50 UI diluida en 2 cc de solución fisiológica. Las complicaciones con el uso de fibrinas adhesivas es muy rara y generalmente se debe al uso de productos de origen bovino.

Las fibrinas adhesivas tienen dos funciones que son: sus propiedades hemostáticas locales y el de estimular la reparación de heridas.^{3,4}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RIESGO DE INFECCIONES

Múltiples enfermedades infecciosas pueden transmitirse por la sangre o sus productos. Diversos parásitos, virus y/o bacterias pueden complicar al paciente bajo tratamiento transfusional. Aunque en los últimos años tomó gran importancia la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), otros agentes son también trascendentes: virus de la hepatitis C (VHC), o B. Muchos pacientes hemofílicos se infectan con virus al usar derivados sanguíneos, particularmente por aquellos obtenidos de grandes concentrados plasmáticos.³⁴

INFECCIÓN POR HEPATITIS

La hepatitis se caracteriza por una inflamación del hígado. Generalmente es causada por un virus, pero también puede ser causada por drogas o alcohol. Aunque ahora existe una "sopa de letras" sobre los diferentes virus de la hepatitis, se reconocen de mayor importancia a tres (hepatitis A; B y C) que son los que impactan más a la comunidad con trastornos de la coagulación. Los otros tipos de virus menos comunes podrían ser una amenaza emergente (hepatitis D, E y G)²¹

	HEPATITIS A (VHA)	HEPATITIS B (VHB)	HEPATITIS C (VHC)
¿Quiénes se encuentran en mayor riesgo?	Aquellos que viven en condiciones antihigiénicas o en contacto con alguien que tiene VHA aguda.	Aquellos en contacto con un portador del VHB, drogadictos por vía intravenosa.	Aquellos en contacto con un portador del VHC, drogadictos por vía intravenosa.
Formas primarias de transmisión	Transmitida por contacto con alimentos y agua, vía oral-fecal, enseres domésticos, productos de factores de la coagulación raramente. Altamente contagiosa.	Sexual, enseres domésticos, transfusiones, uso intravenoso de drogas, de madre a feto, productos de factores de la coagulación anteriores a 1985.	Transfusiones, uso intravenoso de drogas, sexual (muy común), productos de factores de la coagulación anteriores a 1990.
Signos y Síntomas	Síntomas como de gripe durante la fase aguda, ictericia, infecciosa durante algunas semanas.	La mayoría de las personas no presentan síntomas, algunas presentan síntomas como de gripe.	Generalmente sin síntomas, algunos síntomas como de gripe.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

<p>¿Cómo se diagnostica?</p>	<p>Análisis de sangre mostrando anticuerpos positivos contra el virus aproximadamente 4 semanas después de la infección.</p>	<p>Análisis de sangre mostrando anticuerpos positivos contra el virus.</p>	<p>Análisis de sangre mostrando anticuerpos positivos contra el virus, enzimas hepáticas elevadas, análisis positivo de PCR (análisis para la presencia misma del virus).</p>
<p>Tratamiento</p>	<p>Generalmente ninguno. Reposo de 1 a 4 semanas. No evoluciona a la cronicidad. Generalmente, no tiene complicaciones a largo plazo.</p>	<p>El 90% se recupera sin tratamiento alguno y desarrolla anticuerpos que indican inmunidad contra el virus. El otro 10% es portador o queda infectado crónicamente y puede recibir tratamiento con interferón alfa 2b. La co-infección con el VIH aumenta el riesgo de una infección crónica.</p>	<p>Aproximadamente sólo el 10% se recupera sin ningún tratamiento y desarrolla anticuerpos contra el virus. La mayoría desarrolla una infección crónica que produce una enfermedad hepática. El único tratamiento aprobado es interferón alfa 2b, que es efectivo entre el 10 y el 20% de los pacientes.</p>
<p>Vacuna disponible</p>	<p>Virus inactivado de la hepatitis A, con un 90% de eficacia. Tres inyecciones en un periodo de 12 meses, o dos inyecciones en un periodo de 12 meses de una dosis mayor.</p>	<p>Tres inyecciones en un periodo de 6 meses. Es útil sólo para los que no se encuentran crónicamente infectados. Especialmente importante para los niños menores de 5 años de edad, puesto que tienen un mayor riesgo de convertirse en portadores de por vida.</p>	<p>NO se encuentra una vacuna disponible.</p>

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Aún en 1996, se descubrió que algunos productos de factor IX de la coagulación estaban contaminados con el VHA. Aunque generalmente el VHA no pone en riesgo la vida y no evoluciona a la cronicidad, todavía es causa de preocupación especialmente entre personas con sistemas inmunes comprometidos. Muchos productos de factores de la coagulación se contaminaron con el VHB antes de 1985 y con el VHC antes de 1990. Ambos virus pueden provocar una infección crónica y puede tener como resultado daños hepáticos permanentes e incluso ocasionar la muerte. A medida que las nuevas drogas, en especial los inhibidores de proteasa, permiten a las personas VIH positivas manejar mejor la infección VIH, las complicaciones resultantes de la hepatitis viral han llegado a ser un problema agravante. Es importante que todos los miembros de la comunidad con trastornos de la coagulación comprendan todo lo relacionado a la hepatitis viral para prevenir su transmisión y mejorar el tratamiento.

El virus de la hepatitis C (VHC), presente en los hemoderivados anteriores a 1990, infectó a un gran porcentaje de personas con hemofilia así como a otros con la enfermedad de von Willebrand y otros trastornos de la coagulación. Se estima que más del 50% de aquellos infectados con el VHC desarrollará una hepatitis crónica, y no podrá deshacerse el virus sin tratamiento. Las inquietudes acerca de las consecuencias de la infección han eclipsado por mucho tiempo aquellas acerca de la infección por el VHC y sus complicaciones. A medida que más personas están manejando mejor su enfermedad VIH con nuevos tratamientos, y a medida que ha transcurrido el tiempo desde que las personas fueron inicialmente infectadas con el VHC, las personas con hepatitis crónica se están preocupando más por sus complicaciones.

Se ha comprobado que el VHC es un virus altamente persistente difícil de tratar. Muchos pacientes no experimentan síntomas o éstos son mínimos, y aproximadamente la mitad de las personas con infección VHC crónica no presentan niveles elevados de enzimas hepáticas. A pesar de la falta de síntomas, estos individuos pueden tener un daño hepático significativo. No existe un progreso estándar de la enfermedad con respecto a la infección del VHC, y es difícil dictaminar un pronóstico definitivo. Los informes indican que el daño hepático puede ser significativo en un lapso de diez años y puede progresar a cirrosis (desarrollo de fibrosis que inhibe la función hepática) en veinte años.

La infección de VHC puede determinarse por medio de un análisis de sangre, y se puede cuantificar el nivel activo del virus (VHC-ARN) en la sangre y el genotipo del virus utilizando análisis especializados. En el mundo se han identificado muchos genotipos del virus. El tipo 2 se considera más severo, pero responde mejor al tratamiento que el tipo 1.²¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Co-infección VHC y VIH

No está clara la intervención entre el VIH y el VHC. Un estudio en 1994 indica que la infección VIH parecía acelerar el desarrollo de una insuficiencia hepática en los hemofílicos infectados con el VHC. Un artículo publicado en 1977 en Hemophilia, basado en un estudio de 176 personas con hemofilia entre 1980 y 1993 llega a las mismas conclusiones. No obstante, en 1996 durante la conferencia internacional sobre el SIDA en Vancouver, Canadá, un conferencista indicó que, de acuerdo a sus datos, podía llegar a una conclusión especulativa que "no existe un impacto aparente de la infección VIH sobre la severidad de la enfermedad hepática asociada al VHC".²¹

Muchos individuos con trastornos de la coagulación están co-infectados con el VHC y el VIH. En muchos casos, los médicos se han mostrado renuentes a tratar la infección VHC por que la consideran un problema menos significativo en comparación a la infección VIH. Las probabilidades de una respuesta eficaz a largo plazo a la terapia con interferón se consideran generalmente bajas para los pacientes con un sistema inmune comprometido o para aquellos con cirrosis. Las personas con una co-infección del VIH y VHC deberían observar cuidadosamente la salud de sus hígados, especialmente antes de empezar un régimen con nuevas drogas poderosas tales como inhibidores de proteasa, y en todo caso deberían consultar a un especialista para determinar un plan de tratamiento.

Para la persona con hemofilia:

Hacerse una prueba de hepatitis C y consultar a un hepatólogo para determinar un plan de tratamiento.

Mantener una dieta balanceada con suficientes frutas y vegetales.

Evite el consumo de alcohol, puesto que pone una carga innecesaria en el hígado y se ha demostrado que agrava la infección causada por la hepatitis.

Sea cauteloso al utilizar otras drogas que puedan deteriorar la función hepática.^{3,21}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INFECCIÓN POR VIH EN HEMOFILIA

El Síndrome de inmunodeficiencia Humana (SIDA) fue descubierto en los Estados Unidos de Norteamérica en 1981. El primer caso de hemofilia se reportó en 1982 y este fue secundario a la transfusión de componentes sanguíneos. Entre 1983 y 1984 la causa de la enfermedad fue establecida con el descubrimiento del Virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En 1984 una prueba para detectar el anticuerpo viral fue introducida y más tarde fue obligatorio estudiar toda la sangre.

El SIDA cambió la expectativa de vida de los pacientes con hemofilia; un reporte en donde se analizó la longevidad en pacientes con hemofilia A entre 1968 y 1989 fueron reportadas 2,792 muertes. El rango de muerte aumentó del 0.5 a 1.3 / 1 000, 0000 de muertes reportadas. En otro estudio en Inglaterra entre 1979 y 1986 el rango de muerte fue de 8 / 1,000 entre 1985-1982 en pacientes seronegativos al VIH y de 81 / 1,000 entre 1991 y 992 en pacientes seropositivos.

Actualmente, el decidir el inicio del tratamiento aún es debatible, sin embargo, existen algunos parámetros que podemos seguir como son el cuadro clínico, la carga viral y los niveles de CD4; los parámetros de laboratorio se recomiendan realizar por duplicado antes de iniciar el tratamiento antirretroviral.

Las complicaciones principales del tratamiento antirretroviral son hematológicas y hepáticas, las cuales pueden afectar la sobrevida de estos enfermos debido a la toxicidad. Las complicaciones hematológicas de la enfermedad por VIH y su tratamiento incluyen la hemorragia a sistema nervioso central (SNC) que ocurre habitualmente por trombocitopenia ; esto se presenta por el tratamiento con zidovudina que produce pancitopenia o la combinación de tratamiento antirretroviral e IP. Los pacientes que reciben tratamiento con IP el 15% de ellos presentan hemorragia no específica incrementándose el número de hemartrosis, hematomas, hematuria, en la mayoría de los casos no es necesario suspender el tratamiento. Cuando las hemorragias ocurren o presentan trombocitopenia se ha empleado el profiláctico con factor cada tercer día.

Las complicaciones hepáticas son más frecuentes y más severas y ocurren con el inicio del tratamiento; el 32% de los pacientes desarrollan anomalías graves de la función hepática y ocurre con mayor frecuencia durante los primeros doce meses de tratamiento.³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

General:

Realizar el tratamiento estomatológico de los pacientes con hemofilia A y B utilizando coagulite para prevenir hemorragias.

Específicos:

- a) Identificar a los pacientes portadores de hemofilia A y B que requieren tratamiento estomatológico.
- b) Efectuar el manejo preoperatorio de pacientes hemofílicos que serán sometidos a tratamiento estomatológico.
- c) Realizar el tratamiento estomatológico .
- d) Administrar el coagulite en la zona sangrante y revalorar al paciente por 5 días aproximadamente.
- e) Determinar las condiciones postoperatorias de los pacientes hemofílicos .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS

El coagulate constituye un auxiliar para disminuir el riesgo de hemorragias en el paciente hemofílico durante el tratamiento estomatológico sin ser necesaria su hospitalización.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio:

Observacional, prolectivo, transversal y descriptivo.

Universo de trabajo:

Pacientes hemofílicos que acuden a consulta estomatológica en el hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuyas edades oscilan de los 5 a los 40 años que padecen hemofilia A clásica o B, leve, moderada y severa.

Criterios de inclusión:

Pacientes portadores de hemofilia A o B leve, moderada o severa, cuya edad oscila entre 5 y 40 años, sin importar enfermedades agregadas como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB), o virus de hepatitis C (VHC), o con inhibidor de alta o baja respuesta que requieren tratamiento estomatológico.

Criterios de exclusión:

Pacientes con alguna alteración hematológica diferente a hemofilia A y B.

Variables:

Independientes:

Edad
Tipo de hemofilia (A, B, leve, moderada o severa)
Enfermedades agregadas (VIH, VHB, VHC)
Inhibidor de alta o baja respuesta

Dependientes:

Hemostático local coagulite

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MÉTODO

1. Captación de pacientes.

Se recibieron 20 pacientes portadores de hemofilia que solicitaron consulta estomatológica, que tenían de 5 a 40 años, para una primera valoración en la que presentaron una nota médica por parte de su hematólogo tratante donde indica: nombre, edad, número de afiliación, tipo de hemofilia y su severidad, enfermedades agregadas y el motivo de consulta.

2. Se elaboró una nota médica para el envío del plan de tratamiento donde el médico tratante decidió la preparación hematológica para el procedimiento odontológico, así como programar la cita del paciente en día martes.

El día de la cita el paciente acude a las 7:00 am con su médico hematólogo en el Banco Central de Sangre de el Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI para la aplicación de crioprecipitados o factor deficiente de acuerdo a su requerimiento y el médico tratante le proporciona dos preparados de coagulite. Después de que el paciente recibió aplicación de crioprecipitados acude a su cita en el Hospital de Cardiología de Centro Médico nacional Siglo XXI, en el consultorio de estomatología.

3. Durante los procedimientos estomatológicos se requiere la administración de antibióticos y analgésico, evitando los fármacos no esteroides que inhiben la agregación plaquetaria.

4. Tratamiento estomatológico.

a. Al terminar el procedimiento estomatológico se coloca una gasa en la zona que presenta hemorragia , se aplica el coagulite en forma tópica y se indica a el paciente permanecer con la gasa en la parte tratada hasta el día siguiente en que se realiza una revisión y valoración.

b. Se indica al paciente que en caso de sangrado aplique una porción de coagulite en la zona, permanecer en reposo, dieta líquida y fría de preferencia .

5. Se valora a los pacientes por aproximadamente 5 días subsecuentes al tratamiento, revisando que no exista sangrado y de ser así, se solicita al banco central de sangre una nueva porción de coagulite y la aplicación de crioprecipitados o factor deficiente, dependiendo de la intensidad de la hemorragia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. Registro de datos.

- a. Se realizó en dos partes, una correspondiente a los datos de identificación, tipo de hemofilia, severidad de la misma, presencia o no de inhibidor, antecedentes familiares, enfermedades agregadas y el tratamiento a realizar.
- b. En la segunda parte se registró la valoración de cada paciente anotando los días que presentó sangrado, si se administro o no coagulite y factor o crioprecipitados. En caso de que algún paciente requiriera de hospitalización, se hace la anotación.
- c. Se da de alta al paciente cuando ya no existe riesgo alguno de presentar sangrado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECURSOS

Humanos

- ☉ Director y asesor
- ☉ Un pasante de la carrera de cirujano dentista
- ☉ Un hematólogo
- ☉ Una enfermera
- ☉ Dos archivistas.

Físicos

- ☉ Consultorio estomatológico del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
- ☉ Hospital Banco de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Materiales

- ☉ Unidad Dental
- ☉ Pieza de mano
- ☉ Jeringa triple
- ☉ Equipo básico
- ☉ Elevadores
- ☉ Fórceps
- ☉ Bata
- ☉ Campos
- ☉ Careta
- ☉ Instrumental de obturación
- ☉ Aguja
- ☉ Campos
- ☉ Gasas
- ☉ Algodón
- ☉ Cubre bocas
- ☉ Guantes
- ☉ Anestésico local (lidocaína con epinefrina).
- ☉ Eyectores
- ☉ Materiales de obturación y /o restauración (amalgama, resina, IRM, etc.).
- ☉ COAGULITE
- ☉ Papelería (formatos de registro de datos).
- ☉ Bolígrafo, lápiz, goma, papel, etc.
- ☉ Computadora e impresora.
- ☉ Cámara fotográfica y rollo de diapositivas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Los resultados de esta investigación sobre el tratamiento estomatológico del paciente hemofílico utilizando como auxiliar hemostático el coagulite muestran:

El total de pacientes registrados en el estudio fue de 20, de los cuales la hemofilia A se presentó con un 80% (16) y el 20% (4) hemofilia B, registrado en el **cuadro 1 y gráfica 1**.

En el **cuadro y gráfica 2** se muestra la clasificación de la hemofilia según su cuantificación en donde tenemos que el 70% (14) se manifiestan como grave, el 20% (4) como moderada, y el 10% (2) como leve.

En el **cuadro y gráfica 3** se registró a los pacientes por edades observando que entre 5-15 años fue 40%, 16-25 años 25%, 26-35 años 25%, y finalmente 36-40 años 10% siendo la mayoría de 5 a 15 años.

En el **cuadro y gráfica 4** se muestra la cantidad de pacientes que tienen inhibidor a la aplicación de factor en donde sólo el 20%(4) presentó inhibidor de alta respuesta.

En el **cuadro y gráfica 5** se observa las enfermedades agregadas que más presentaron nuestros pacientes en donde 7 presentan VIH, 14 de ellos positivos para VHC, 3 con VHB, 8 presentan hemartrosis la enfermedad más común en pacientes hemofílicos, 7 con otra complicación que es la artropatía hemofílica, 4 pacientes con otras enfermedades no consideradas como agregadas por hemofilia y sólo 1 sin alguna enfermedad.

En cuanto a sus antecedentes heredofamiliares registrados en la **tabla y gráfica 6** tenemos que en 18 pacientes la madre es portadora de la enfermedad, 7 tiene hermanos hemofílicos, 2 de ellos tienen una hermana también portadora de la enfermedad, 10 tiene tíos hemofílicos, 3 reportan abuelo hemofílico, abuela portadora 1, 2 refieren a otros familiares; todos de la rama materna y 2 pacientes no cuentan con algún antecedente heredofamiliar.

En la **tabla y gráfica 7** se muestran los procedimientos realizados a los pacientes portadores de hemofilia registrando, 33% (10) exodoncias, 25% (8) profilaxis, 25% (8) obturaciones y 17% (5) exodoncias de dientes temporales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la tabla y gráfica 8 se registró a los pacientes portadores de hemofilia que reportaron sangrado trans y post operatorio según el tipo de tratamiento por día y se encontró que de 31 procedimientos realizados 24 presentaron sangrado el primer día (trans operatorio), 12 el segundo día, 8 el tercer día, 2 el cuarto día, ninguno el quinto día, el sexto 2 y mas de 7 días 3 procedimientos y los que no presentaron sangrado 7 procedimientos.

En la tabla y gráfica 9 se muestra la aplicación de coagulite a los procedimientos realizados por día: primer día (trans operatorio) 24, segundo día (post operatorio) 11, tercer día 3, cuarto día 2, quinto día ninguno, sexto día 2, más de 7 días 3, y solo a 7 procedimientos no se aplicó coagulite.

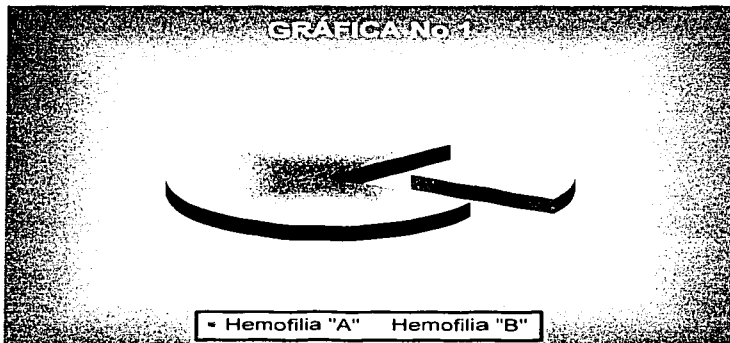
En la tabla y gráfica 10 se registró la aplicación de factor que se aplicó a los pacientes para la realización del tratamiento dental por día, en donde se muestra que el primer día (trans operatorio) 22, el segundo día 7, tercer día 5, cuarto día 2, quinto día ninguno, sexto día 1, mas de 7 días 3, y solo a 9 procedimientos no se les aplicó factor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO Y GRÁFICA 1

Porcentaje de pacientes de acuerdo al tipo de hemofilia, que acudieron a consulta estomatológica del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

Tipo de hemofilia	Número de pacientes	%
Hemofilia A	16	80
Hemofilia B	4	20
Total	20	100



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO Y GRÁFICA 2

Porcentaje de clasificación de los pacientes con hemofilia según su gravedad del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

Clasificación	Hemofilia A	Hemofilia B	Total %
Leve	1	1	2 (10%)
Moderada	3	1	4 (20%)
Severa o grave	12	2	14 (70%)

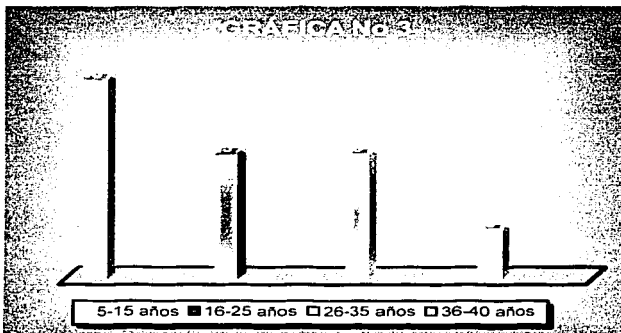


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO Y GRÁFICA 3

Porcentaje de pacientes portadores de hemofilia A o B, según la edad del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

Edad (años)	Número de pacientes	%
5-15	8	40%
16-25	5	25%
26-35	5	25%
36-40	2	10%
Total	20	100%

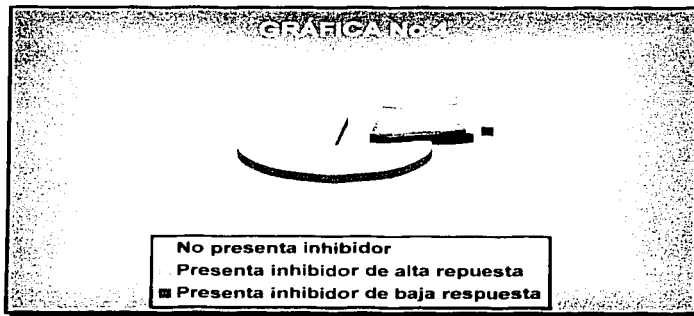


TUCIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO Y GRÁFICA 4

Porcentaje de los pacientes con hemofilia que presentan inhibidor de baja o alta repuesta del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

Presenta	Inhibidor	
	Alta respuesta %	Baja respuesta %
Si	4 (20%)	0
No	16 (80%)	
Total	20 (100%)	0

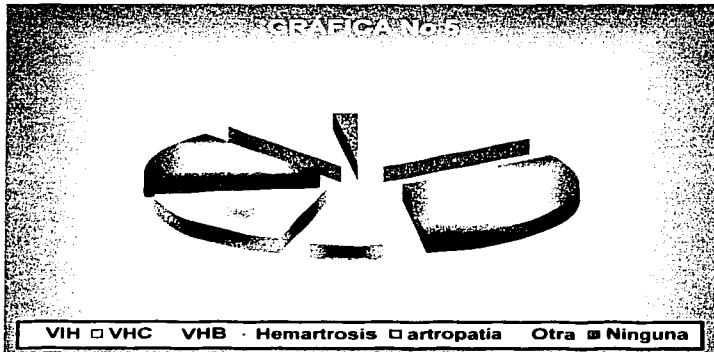


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO Y GRÁFICA 5

Registro de las enfermedades agregadas que presentan los pacientes con hemofilia A o B del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

Enfermedades agregadas	Pacientes
VIH	7
VHC	14
VHB	3
Hemartrosis	8
Artropatía	7
Otra	4
Ninguna	1



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 6

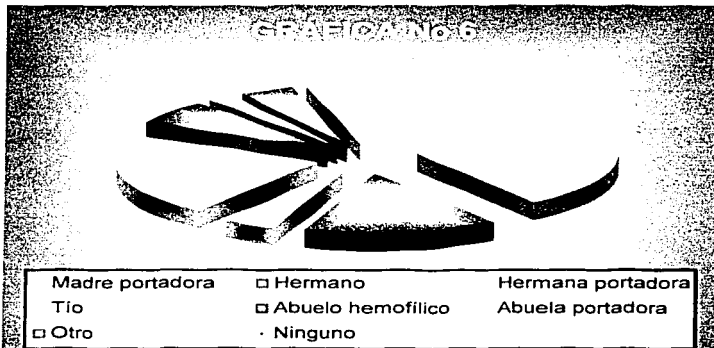
Registro de los antecedente heredofamiliares de los pacientes portadores de hemofilia del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

Antecedentes Heredofamiliares	Número de pacientes
Madre portadora	18
Hermano	7
Hermana portadora	2
Tío	10
Abuelo Hemofílico	3
Abuela portadora	1
Otro	2
Ninguno	2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 6

Registro de los antecedente heredofamiliares de los pacientes portadores de hemofilia del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

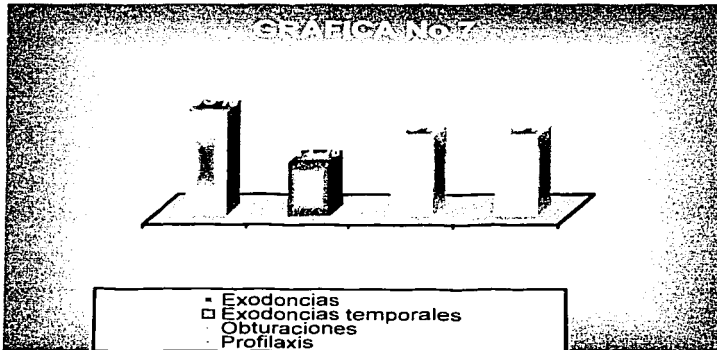


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO Y GRÁFICA 7

Porcentaje de los tratamientos realizados a los pacientes hemofílicos que acudieron a consulta estomatológica del Hospital de cardiología CMN S XXI 2002

Tratamiento	Total %
Exodoncias	10 (33%)
Exodoncias dientes temporales	5 (17%)
Obturaciones (temporales, resinas, amalgamas)	8 (25%)
Profilaxis	8 (25%)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 8

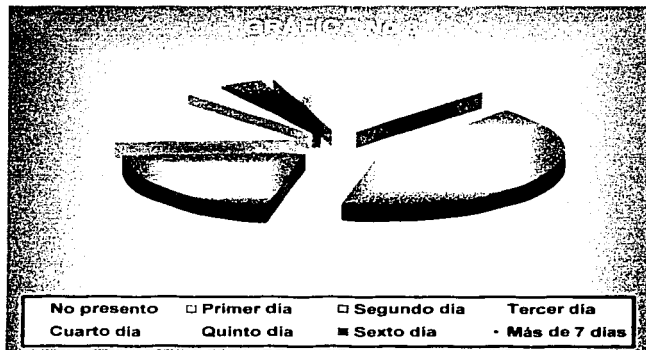
Registro de los pacientes hemofílicos que presentaron sangrado trans-operatorio (primer día) y post operatorio (segundo día a sexto día), según el tipo de procedimiento, del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

Número de procedimiento	No presentó sangrado		Si presentó sangrado					
		Primer día	Segundo día	Tercer día	Cuarto día	Quinto día	sexto día	Mas de 7 días
Exodoncias 10	0	10	7	4	1	0	2	3
Exodoncias temporales 5	0	5	1	4	1	0	0	0
Profilaxis 8	1	7	2	0	0	0	0	0
Obturaciones 8	6	2	2	0	0	0	0	0
Total	7	24	12	8	2	0	2	3

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRÁFICA 8

Registro de los pacientes hemofílicos que presentaron sangrado trans-operatorio (primer día) y post operatorio (segundo día a sexto día), según el total de procedimientos, del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 9

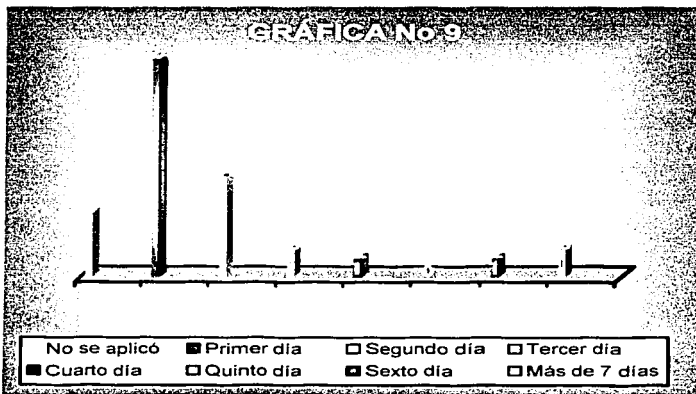
Registro de la aplicación del coagulate a los pacientes hemofílicos, trans-operatorio (primer día) y post operatorio (segundo día a sexto día), según el tipo de procedimiento, del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

Número de procedimiento	No se aplicó		Si se aplicó					
		Primer día	Segundo día	Tercer día	Cuarto día	Quinto día	Sexto día	Mas de 7 días
Exodoncias 10	0	10	7	3	1	0	2	3
Exodoncias temporales 5	0	5	0	0	1	0	0	0
Profilaxis 8	1	7	2	0	0	0	0	0
Obturaciones 8	6	2	2	0	0	0	0	0
Total	7	24	11	3	2	0	2	3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 9

Registro de la aplicación del coagulite a los pacientes hemofílicos, trans-operatorio (primer día) y post operatorio (segundo día a sexto día), según el total de procedimientos, del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002



PROB CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 10

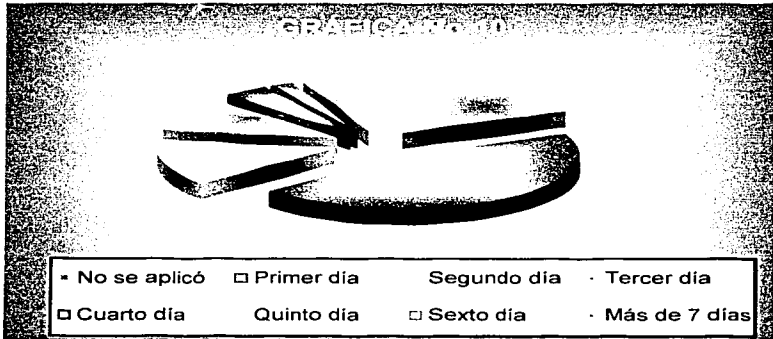
Registro de la aplicación de factor o crioprecipitados a los pacientes hemofílicos, trans-operatorio (primer día) y post operatorio (segundo día a sexto día), según el tipo de procedimiento, del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002

Número de procedimientos	No se aplicó	Si se aplicó						
		primer día	Segundo día	tercer día	cuarto día	quinto día	sexto día	Mas de 7 días
Exodoncias 10	0	10	6	1	1	0	1	3
Exodoncias temporales 5	0	5	1	4	1	0	0	0
Profilaxis 8	1	7	0	0	0	0	0	0
Obtunicaciones 8	8	0	0	0	0	0	0	0
Total	9	22	7	5	2	0	1	3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 10

Registro de la aplicación de factor o crioprecipitados a los pacientes hemofílicos, trans-operatorio (primer día) y post operatorio (segundo día a sexto día), según el total de procedimientos, del Hospital de Cardiología CMN S XXI 2002



ELABORADO EN
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

A partir de los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos establecer que la mayoría de los pacientes portadores de hemofilia son de tipo A, esto concuerda con los datos de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH mayo 2002) la cual reporta que el 80% de los hemofílicos en el mundo son de tipo A y el 20% del tipo B.

En cuanto a su clasificación según la gravedad se encontró que la mayoría son del tipo grave, encontrándose en menor proporción la moderada y la leve, esta clasificación se realiza de acuerdo a la cuantificación de factor existente en cada paciente, datos de la FMH registra como mayoría a los pacientes del tipo grave y moderada.

Con relación a la edad tenemos que la mayoría fueron niños de edades entre 5 y 15 años que asisten por problemas de sangrado al cambio de dentición y presentan problemas de caries dental por la ingesta descontrolada de carbohidratos.

Con respecto a la presencia de inhibidor en este estudio se reportaron pocos pacientes con inhibidor de alta repuesta son del tipo A grave, esto coincide con los datos de la Dra. Kasper¹² quien nos dice que los inhibidores son mucho más comunes en la hemofilia grave del tipo A.

De acuerdo a los datos de este estudio con relación a las enfermedades agregadas, se reportaron pacientes portadores del VIH mayores de 20 años esto se debe a que a partir del año 1985 se implementaron medidas para la detección del virus, y en los años anteriores estos pacientes ya eran tratados con productos sanguíneos sin control de calidad. Datos de la Dra. Quintana y el Dr. Martínez³ nos dicen que el primer caso de hemofilia y VIH reportado en Estados Unidos de Norteamérica fue en el año 1982 y la prueba para la detección fue introducida en 1984 y mas tarde fue obligatorio estudiar toda la sangre. La mayoría se reportaron positivos para VHC esto por que aún y con todo el control en la sangre resulta difícil la detección de este virus en los donadores ya que es asintomática y en las pruebas de detección de virus pasa inadvertida pues tiene un periodo de ventana muy amplió, datos del Dr. Daruich³ nos dicen que más del 60% de los portadores de hemofilia tienen infección por virus B o C de hepatitis dejando en segundo plano a la infección por VIH y convirtiéndose la hepatitis C en un problema de gran magnitud pues su detección se realizó a partir de los años 90. Se reportó pacientes con hemartrosis que es la complicación más común en la hemofilia y se presenta a cualquier edad, la Dra. Jiménez³ nos dice que puede ser afectada cualquier articulación pero la más comunes son: rodillas, codos, hombros, cadera y muñecas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La artropatía es la consecuencia de una hemartrosis crónica y se reportaron pacientes con esta patología, la mayoría de ellos niños, esto se debe a que desean realizar actividades y juegos como un niño normal y esto les impide tener un adecuado cuidado en este tipo de manifestaciones.

Con relación a los antecedentes heredofamiliares la mayoría reportaron a su madre como portadora de la enfermedad, esto coincide con datos de la FMH que nos dice que es una enfermedad ligada al sexo en donde una madre portadora transmitirá la enfermedad a su hijo varón y su hija será de igual forma portadora en un 50% de probabilidad, algunos tienen un hermano hemofílico, una hermana portadora de la enfermedad, un tío hemofílico, abuelo hemofílico, abuela portadora, esto nos indica que en la mayoría se reconocen antecedentes familiares y sólo 2 pacientes no tienen ningún antecedente de la hemofilia. De acuerdo con el Dr. Martínez³ el 75% de los pacientes hemofílicos tienen antecedentes familiares, mientras que el 25% restante presentan una mutación.

Con relación al tratamiento estomatológico se realizaron en su mayoría exodoncias esto probablemente a que aún no hay una cultura de la prevención en nuestros pacientes y por no contar un Cirujano Dentista con la capacitación necesaria para la atención de pacientes con problemas hemorrágicos, lo que los lleva a la última opción de tratamiento que es la exodoncia. Se realizaron exodoncias de dientes temporales ya que los pacientes en etapa de cambio de dentición presentan hemorragias por la retención de estas piezas, se realizaron obturaciones ya sea con resina, amalgama o restauración temporal, profilaxis por problemas de hemorragia en encías debido a la acumulación de sarro por una inadecuada técnica de cepillado, por miedo a causar hemorragia.

Con respecto al sangrado trans operatorio y post operatorio, los procedimientos que no presentaron sangrado fueron las obturaciones con resina o amalgama y profilaxis superficiales. Dos de las obturaciones temporales presentaron sangrado los dos primeros días debido a que involucraban encía marginal y se controlaron con la sola administración de coagulite.

Los procedimientos que más hemorragia presentaron fueron las exodoncias de dientes permanentes las cuales se trataron con la aplicación de coagulite que forma un coágulo en la zona de la exodoncia y en conjunto con la aplicación de una terapia sustitutiva de crioprecipitados o factor deficiente controlaron las hemorragias en estos pacientes comprobando que no es necesaria una terapia con antifibrinolíticos en enjuagues orales o sistémicos y disminuyendo significativamente la hospitalización y la continua transfusión.

Los procedimientos que presentaron hemorragia por más de 7 días se debe a que los pacientes al ya no presentar sangrado, existen de un cuidado adecuado post operatorio como es la dieta blanda, reposo, llevando al desprendimiento de el coagulo ya formado.

Esto coincide con lo mencionado por el Dr. Hernández³, que la vigilancia debe de ser estrecha en los días subsecuentes por los riesgos de sangrado post operatorio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las hemorragias en las profilaxis realizadas se controlaron en el primer día utilizando coagulite y crioprecipitados o factor y en el segundo día utilizando sólo coagulite.

El estudio coincide con el tratamiento estomatológico que se realiza en el Hospital de Cardiología CMN SXXI, en donde se realiza cualquier procedimiento estomatológico utilizando el coagulite como auxiliar en el control de hemorragias en conjunto con una terapia sustitutiva de factor deficiente o crioprecipitados, utilizando en algunos casos sólo el coagulite.

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

CONCLUSIONES

El tratamiento estomatológico del paciente hemofílico utilizando coagulite y factor deficiente o crioprecipitado, disminuye el riesgo de sangrado y hospitalización.

La capacitación e integración a una clínica de hemofilia de un Cirujano Dentista es primordial para el adecuado manejo ya que el control bucal mejorara el padecimiento sistémico y elevará la calidad de vida en estos pacientes.

El paciente hemofílico requiere para su tratamiento integral de un equipo multidisciplinario entre los que se encuentran: el hematólogo, enfermeras, terapeuta, psicólogo, químico, nutriólogo y cirujano dentista.

Las medidas de prevención son similares a las de cualquier otro paciente, sobre todo en pacientes multitransfundidos que pueden presentar enfermedades como VHC, VHB y VIH.

El coagulite se puede utilizar sin la necesidad de aplicar crioprecipitados o factor, evitando que el paciente sea transfundido, sin embargo hay que individualizar y valorar el caso.

El Cirujano Dentista deberá integrarse al trabajo hospitalario y no enfocarse solamente a los problemas odontológicos y tener en cuenta siempre el padecimiento sistémico de cualquier paciente para brindar una atención integral de calidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECOMENDACIONES

1. La atención estomatológica del paciente hemofílico será realizada por un Cirujano Dentista capacitado, se recomienda la revisión de la historia clínica para conocer el tipo de hemofilia, su severidad, si existe o no inhibidor, la presencia de otras enfermedades como el VIH, VHC y VHB .
2. La utilización de barreras de protección son primordiales ya que la mayoría de estos pacientes son portadores de enfermedades infectocontagiosas.
3. Cualquier procedimiento estomatológico deberá ser programado y comentado con el hematólogo para tomar las medidas necesarias para la administración de factor o crioprecipitados de acuerdo al plan de tratamiento así como la utilización del coagulite.
4. La recomendación de la dieta es muy importante ya que con alimentos duros el paciente podría lesionar y desprender el coágulo formado después de la aplicación de coagulite , por tal motivo se llevará una dieta blanda, líquida de preferencia los primeros días.
5. Debemos de revisar los estudios de laboratorio que se realizan los pacientes, ya que una hemorragia que no se controla puede deberse a que el paciente ha desarrollado inhibidor y requiere de otra terapéutica para evitar complicaciones
6. El Cirujano Dentista deberá crear una cultura de prevención en el paciente hemofílico para no recurrir a la última alternativa que es la exodoncia que aún con todos los auxiliares disponibles pone en peligro la vida del paciente.
7. El Cirujano Dentista durante su formación debería tener asistencia a hospitales para conocer mejor el manejo sistémico de cualquier patología y no reservarse sólo a la cavidad oral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

1. Andreoli B, Carpenter p, Cecil, compendio de medicina interna 4ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 1999: 405-408.
2. Guizar J, Vázquez A, Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias 3ed. México: Manual moderno; 2000: 241-242, 518-534.
3. Martínez C., Quintana S, Hemofilia México: Prado, 2001:19-323.
4. Charles f, Saldaña H, Conocernos, Historia de la hemofilia 1ra parte. México: 1997; Vol 5: 8-14.
5. Ingram G, Evans D, GIC, The History of Haemophilia: New York: 1997; Vol 3 suppl 1: 14-20.
6. Jones P, Whats is hemophilia? Living with hemophilia 4 ed. Great Britain: Guildford and King's Lynn; 1997: 1-39.
7. Bello, Hematología Básica 3 ed: México: Prado, 1996: 61-92.
8. Martínez C, Quintana S, Manual de hemostasia y trombosis México: Prado, 1996: 80-100.
9. Quintana S, Collazo J, Hemofilia A y B. 5ed. México: Medicine;1998: 43-53.
10. Aguado J, Aguilar J, Medicina interna 13ed. España: Harcourt-Brace; 1998:1786-1791.
11. Rivera J, Rojas A, Rev Invest Clin, Análisis molecular de la hemofilia A en familias del noreste de México. México: 1996; Vol 45: 23-28.
12. Kasper C, FMH, El tratamiento de la hemofilia Protocolos para el tratamiento de la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand: EUA: 1998; Vol 14: 3-18.
13. www.cmht.org. Rivera J, Rojas A, Periodismo de ciencia y tecnología, Enfermedad y esperanza de dos hermanos con hemofilia, 2000.
14. Ambríz F, Quintana G, Rev Invest Clin, Hemofilia . México:1995; Vol 47: 86-93.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. Mannuccu PM, Tuddenham EGD, Sem Hematol, The hemophilias progress and problems, USA: 1999; Vol 36: 17-24.
16. www.hemofilia.org.mx. Martínez C, Hemofilia Adquirida, estrategias de tratamiento, 2001.
17. www.IMBIOMED.com.mx. Ospina A, Chapelle J, Sangre de oro Nuevo México, 2000.
18. Donna M, Di M, WFH, Treatment of hemophilia Inhibitors of hemophilia: A primer. Canada: 2000; Vol 7 : 1-3.
19. Mannuccio P, Bonomi B, FMH, El tratamiento de la hemofilia La desmopresina (DDAVD) en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. España: 1998; Vol 11: 1-10.
20. Martínez C, Arias A, Rev Invest Clin, Informe de dos casos con enfermedad de von Willebrand adquirida y uno con hemofilia adquirida: México: 1997; Vol 47: 211-216.
21. Maling B, FMH, El tratamiento de la hemofilia La hepatitis viral y los trastornos de la coagulación: EUA: 2001; Vol 9: 1-9.
22. Harrington B, FMH El tratamiento de la hemofilia Cuidado dental primario para pacientes con hemofilia, Irlanda: 2001; Vol 3 : 1-9.
23. Giglio M., Nicolosi L. Semiología en la práctica de la odontología, Chile: Mc Graw-Hill Interamericana; 2000: 343-390, 78-88.
24. Martínez C, Ambríz F, Medicina Transfusional. México: Prado: 2002: 201-268.
25. Blanco A. Genética y frecuencia de las hemofilias. Enciclopedia Iberoamericana de hematología. Salamanca: Universidad de Salamanca; 1992: 111-308.
26. Arranz P, Costa M. El apoyo emocional en hemofilia. Madrid España: Real fundación Victoria Eugenia; 1996: 36-98.
27. Ross J. Las perspectivas de las portadoras de hemofilia Montreal Canada: World Federation of Hemophilia; 1997:8
28. www.wfh.org. Evantt B, Jones P. Temas clave en el tratamiento de la hemofilia: productos y atención. Secretaria de la federación de hemofilia: 1999.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

29. Taboada M, Zurita E. Gac. Med Mex Consejos de expertos en hemofilia en México. Las recomendaciones de Avándaro: México; 2000; Vol 136: 163-6.
30. Mannucci P. WFH Haemophilia treatment protocols around the world. Towards a consensus: USA ; 1998; Vol 4: 421.
31. Ambriz R, Quintana S. Rev Invest Clin. Hemofilias: México; 1995; vol 47: 86-93.
32. Ambriz R. Gac Med Mex. Avances recientes en hemofilias: México; 1996; Vol 132: 284-9.
33. Fernández R, Villanueva. Gac Med Mex. Artropatía hemofílica. Enfoques terapéuticos en la clínica de hemofilia: México; 1991; Vol 127: 233-40.
34. Tusell J. Med Clin. Hemofilia e infección: Barcelona; 1997; Vol 17:658-62.
35. Jiménez C. Estudio epidemiológico de la enfermedad de von Willebrand en escolares en Costa Rica Puebla. México: Memorias de las XVI Jornadas Anuales de la Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología; 1995: 51-58.
36. Domínguez G, Rodríguez M. Arch Med Res Treatment of patients with hemophilia A and inhibitors to factor VIII with cimetidine. México; 1996; Vol 27: 8-15.
37. Azarate H, Gutierrez R. Rev Invest Clin Tratamiento dDAVP en los defectos hereditarios de la función plaquetaria que cursan con plaquetas gigantes: México; 1997; Vol 49: 56-62.
38. Quintana S, Martínez C. Tratamiento de la artropatía hemofílica con itrium. XXXX Jornada Anual de la agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología. Tuxtla Gutierrez, Chis. México; 1999: 40.
39. Hernández S, Collazo J. Local treatment for controlling open hemorrhages without replacement therapy in hemophiliacs with or without inhibitors: México Abstract book XXI International Congress of the World federation of Hemophilia; 1997.
40. Quintana S. Gaceta Med Mex . Enfermedad de von Willebrand: México; 2000; Vol 136 (suppl 2): 6-121.
41. Domínguez G, Mejía A. A coagulant mixture in situ (coagulite). In vitro evaluation: México; Abstract book XXI International Congress of the World federation of Hemophilia; 1996.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1
Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional
Siglo XXI

"Tratamiento estomatológico del paciente hemofílico utilizando coagulite"

Nombre: _____ Fecha: _____ N° : _____
 Edad: _____ N° DE AFILIACIÓN: _____
 Tipo de hemofilia: _____
 TX: _____

Historia familiar: _____

	Aplicación de Crios o factor	Aplicación de coagulite	Sangrado			Hospitalización	
			SI	hrs., duración	No	SI	No
1er día							
2º día							
3er día							
4º día							
5º día							
6º día							

Enfermedades agregadas	
VIH	
VHB	
VHC	
OTRA	

Inhibidor de alta respuesta	
Inhibidor de baja respuesta	

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

Observaciones: _____

Nombre y firma _____