



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANEJO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE CHRISTMAS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CÁNDIDO VÁZQUEZ RÍOS

TUTOR: Mtro. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

ASESOR: M.C. AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES

MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

A dios padre.

Porque a pesar de todas las complicaciones que he encontrado a lo largo de mi vida me ha ayudado a solucionarlos y a salir adelante

¡Gracias!.

A mis padres.

Cándido y Agustina por estar presentes en mi vida, por darme su plena confianza y porque sin su apoyo no hubiera logrado mi meta, nunca sabré como agradecer lo que hicieron por mí, los quiero mucho.

¡Gracias!

A mi esposa.

Mary por el amor y la paciencia que me brinda causando un ambiente de paz y tranquilidad.

¡Gracias corazón!

A mis hijos.

Ángel y Máximo por haber llegado a mi vida y haberme dado tanto de su valioso tiempo.

¡Gracias mis pequeños angelitos!

A mis hermanos y hermanas.

Que me apoyaron cuando más los necesite, por creer en mí.

¡Gracias!

A mis amigos.

*Por los bellos momentos que pasamos,
por estar con migo cuando los necesite.*

¡Gracias!

A mi tutor.

*Mtro. Rodrigo Guzmán Álvarez por brindarme
parte de su valioso tiempo, por haber dirigido
este trabajo.*

¡Gracias!

A mi asesor.

*Afranio Serafín Salazar Rosales por
permitirme explotar parte de su
conocimiento, por brindarme parte de su
tiempo y así poder realizar este trabajo.*

¡Muchas gracias!

*A todas esas personas que aparecieron en mi vida en el momento preciso y
en el lugar indicado.*

¡Gracias!

ÍNDICE.

Introducción.	8
----------------------	---

CAPÍTULO 1.

1.-Antecedentes Históricos.	9
------------------------------------	---

CAPÍTULO 2.

2.-Generalidades	12
2.1.-Definición.	12
2.2.-Prevalencia.	12
2.3.-Incidencia.	12
2.4.-Naturaleza de la alteración genética.	13
2.5.-Factor IX.	13
2.6.-Herencia.	14
2.7.-Gravedad de la enfermedad.	16
2.8.-Fisiopatología de la enfermedad.	16
2.9.-Clasificación de la hemofilia.	18
2.10.-Sinonimia.	19
2.11.-Síntomas.	19
2.12.-Manifestaciones clínicas.	19
2.13.-Manifestaciones orales.	21
2.14.-Diagnostico diferencial.	21

CAPÍTULO 3.

3.-Sangre	23
3.1.-Generalidades.	23

CAPÍTULO 4.

4.-Hemostasia	25
4.1.-Definición.	25
4-2.-Hemostasia primaria.	25
4-2-1.-Mecanismos antiplaquetarios del endotelio	27
4-2-2.-Fases de la hemostasia primaria.	28
4-2-2-1.-Exposición al subendotelio y vasoconstricción.	28
4-2-2-2.-Adhesión plaquetaria.	28
4-2-2-3.-Señalización y activación plaquetaria.	29
4-2-2-4.-Agregación plaquetaria.	30
4-2-2-5.-Liberación y activación plaquetaria.	31
4-2-2-6.-Actividad procoagulante de las plaquetas.	31
4-3.-Hemostasia secundaria.	33
4-3-1.-Modelo clásico.	33
4-3-2.-Modelo de la cascada de coagulación.	34
4-3-2-1.-Factores de la coagulación plasmática.	37
4-3-3.-Modelo celular de la hemostasia.	38
4-3-4.-Nuevo modelo celular de la hemostasia.	39
4-3-4-1.-Iniciación.	40
4-3-4-2.-Amplificación.	41
4-3-4-3.-Propagación.	41

CAPÍTULO 5.

5.-Manejo odontológico de pacientes con enfermedad de Christmas.	43
5-1.-Clasificación de pacientes de acuerdo a la ASA. (Sociedad Americana de Anestesiólogos).	44
5.2.-Tratamiento Hematológico.	45
5.2.1.-Concentrados de factor IX.	45
5.2.2.-Plasma fresco congelado (PFC).	46
5.2.3.-Agentes Antifibrinoliticos.	46
5.3.-Toma de decisiones para el tratamiento odontológico.	47
5.4.-Pruebas de laboratorio.	49
5.4.1.-Pruebas de valoración de la hemostasia.	49
5.4.1.1.-Interpretación.	50
5.4.2.-Pruebas de valoración y control de paciente bajo terapia anticoagulante.	51
5.4.2.1.-Rango internacional normalizado (INR).	51
5.4.2.1.1.-Interpretación de resultados.	52
5.4.3.-Pruebas par identificación de pacientes infecciosos.	52
5.4.3.1.-Prueba inicial y confirmadora para identificar pacientes infectados por Hepatitis.	53
5.4.3.1.1.-Interpretación de resultados	53
5.4.3.2.-Pruebas iníciales y confirmadoras para el VIH.	54
5.4.3.2.1.-Interpretación de resultados.	54
5.5.-Tratamientos invasivos.	55

5.5.1.-Cirugía.	55
5.5.2.-Periodoncia.	55
5.5.3.-Endodoncia.	56
5.6.-Tratamientos no invasivos.	56
5.6.1.-Preventiva.	56
5.6.2.-Operatoria dental.	56
5.6.3.-Protesis.	57
5.7.-Administración de anestésicos.	57
5.8.-Fármacos indicados y contraindicados en pacientes con enfermedad de Christmas.	58
5.9.-Medidas requeridas dependiendo la gravedad de la enfermedad.	59

CAPÍTULO 6.

6.-Urgencia	60
6.1.-Hemostasia mediante materiales.	60
6.2.-Utilización de fármacos.	61
6.2.1.-De aplicación tópica.	61
6.2.2.-De administración sistémica.	62
6.2.3.-Procoagulantes tópicos.	63
Conclusiones.	64
Referencias bibliográficas.	65



INTRODUCCIÓN.

En la práctica cotidiana de la odontología actual, el cirujano dentista debe incluir como parte fundamental de sus capacidades, el saber y la destreza desarrollada para el manejo de pacientes con enfermedades sistémicas presentes o pasadas. Debe conocer sus mecanismos patogénicos y su sintomatología, los métodos complementarios de diagnóstico, así como su tratamiento y manejo interdisciplinario, con la finalidad de definir acciones que permitan el desarrollo de un plan de tratamiento que beneficien y fomenten la salud oral y mantener la homeóstasis en la salud general, realizándose una práctica profesional segura y útil que prevenga situaciones de deterioro e inclusive de urgencia que pudiera gestarse dentro de la consulta dental.

En esta tesina abordaremos el tema “**Manejo odontológico de pacientes con enfermedad de Christmas**” el cual es poco frecuente pero no menos importante, ya que día con día se presentan con mayor frecuencia a la consulta dental casos de urgencia que pueda representar una situación de riesgo inmediato. Pretende orientar a los médicos odontólogos como manejar al paciente con trastornos de hemostasia, en este caso déficit del factor IX “*factor de Christmas*” en el consultorio y poder realizar un manejo adecuado evitando complicaciones.



1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Los primeros registros de hemofilia se encuentran en los papiros egipcios y en el talmud de babilonia, los rabinos Rabbi Judah y Rabbi Simón ben Gameliet mencionan la ocurrencia de una hemorragia mortal, de origen hereditario, después de practicada la circuncisión de los hijos varones.^{1,2}

En 1803, un médico norteamericano llamado John Conrad Otto demostró que el cromosoma VIII y IX estaban ligados al cromosoma X, quedando limitado a los varones, siendo las mujeres las portadoras.

En 1828 Friedrich Hopff acuñó el término hemofilia, del griego “*hemo*”=sangre y “*philia*”=afición.

En 1853, nace Leopoldo el primer hijo hemofílico de la reina victoria de Inglaterra, quien sufre una mutación de novó, la Reina Victoria transmite la enfermedad a gran parte de la realeza europea de ahí deriva el termino de “*enfermedad de reyes*”. Leopoldo muere a los 31 años de edad por una hemorragia cerebral después de una caída.^{1,2}

Pero quizás el caso más connotado de hemofilia lo representa el príncipe zarovich Alexis, hijo de Zar Nicolás II de Rusia y de la zarina o Reyna Alexandra (nieta de la Reyna Victoria); quien frecuentemente pasaba largas temporadas en cama, producto de los múltiples eventos hemorrágicos que presentaba en articulaciones y musculos.¹

Legg, en 1872, describió la hemofilia como una enfermedad congénita, diferente de otros procesos hemorrágicos, que producían sangrado en diferentes músculos y articulaciones. También refirió la existencia de tres



grados de enfermedad, cuya base fisiopatológica se descubriría 70 años después.

En 1936, los profesores Patek y Taylor en Harvard, demostraron que el defecto de la hemofilia se debía a la deficiencia de un factor denominado antihemofílico.

En 1946 aumentaron los conocimientos referentes a que la hemofilia se debía a la deficiencia de una proteína plasmática. Aunque la separación de las células sanguíneas del plasma fue descubierta en 1923, su disponibilidad rutinaria no se obtuvo hasta los Bancos de Sangre organizados durante la II Guerra Mundial.

En 1952, el profesor Armando J Quick y Col, definieron a la hemofilia como una enfermedad hemorrágica ligada al cromosoma X, la anomalía se debía a una deficiencia de globulina antihemofílica.

En 1952, Rosemary Biggs (1912 - 2001), Stuart Douglas y Robert Macfarlane (1907-1987) comunicaron haber encontrado siete enfermos con una anomalía hemorrágica diferente a la hemofilia clásica, a la que llamaron enfermedad de Christmas por el nombre de uno de los niños que la padecía (Stephen Christmas). A este nuevo factor descubierto se le llamó también “*factor de Christmas*” y posteriormente le correspondió el número IX.²

En 1965, la Dra. Judith Graham Pool, norteamericana, descubrió los crioprecipitados que revolucionaron el tratamiento de la Hemofilia.³

En 1984, después de estudiar el gen del factor VIII, diversos grupos de investigadores, como los de Gitcher, Toole y Word, en diferentes estudios



han reportado algunas de las mutaciones que dan origen a la hemofilia en sus tres variedades de presentación: leve, moderada y grave.



Fig. 1.1.-Fotografía de la familia del Zar Nicolás II y de su hijo hemofílico zarovich Alexis.¹



Fig. 1.2.-La Reyna Victoria de Inglaterra con su familia, algunos de ellos afectados con el gen de la hemofilia.¹



2. GENERALIDADES.

Definición.

La Hemofilia A y B son coagulopatías hereditarias caracterizadas por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII o del factor IX de la coagulación, esto debido a un defecto en los genes que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X, por lo que constituye una enfermedad que se transmite ligada al cromosoma X y que clínicamente se manifiesta por la presencia de intensidad variable, de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente.^{1, 4}

Prevalencia.

La prevalencia mundial aproximada es de un caso/10,000 varones para la HA y de uno/50,000 para la HB. De acuerdo con esas cifras, se calcula que en el mundo hay cerca de 400,000 personas con hemofilia.⁵

En la hemofilia A o B, los hombres son los principales afectados y las mujeres son quienes portan y transmiten la enfermedad, sin embargo, en casos raros se pueden presentar mujeres hemofílicas.¹

Incidencia.

La hemofilia A se presenta en un 80% de los casos, mientras que la hemofilia B en un 20%. Esta enfermedad es de distribución mundial. La hemofilia A afecta al varón con una incidencia de uno a dos casos por 10,000 varones, mientras que la hemofilia B ocurre en 1 de 25 000 varones.⁶



La federación mundial de hemofilia cuyas siglas en inglés son WFH, hasta agosto del 2000 informa 105,000 casos de hemofílicos en 77 países, sin embargo, se estima que deben existir 400,000 hemofílicos en todo el mundo.

La federación de Hemofilia de la República Mexicana A.C tienen registrados a 3,000 hemofílicos en el país, sin embargo se debe de considerar que de acuerdo a la incidencia mundial, deben existir aproximadamente entre 4,000 y 5,000 enfermos con hemofilia A y entre 1,000 y 1,250 enfermos con hemofilia B. El 45% del total de enfermos hemofílicos A y B presentan hemofilia grave (2,250 y 2,812), respectivamente aunque se estima que hay más 6,000 y que en su mayoría no han sido diagnosticados.

Naturaleza de la alteración genética.

Las alteraciones que afectan al factor IX de la coagulación (F-VIII:C) producen hemofilia A o clásica, la deficiencia del factor IX de la coagulación (F-IX:C) determina la hemofilia B o enfermedad de Christmas. El gen que codifica para ambos defectos se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma X, en regiones cercanas, pero totalmente diferentes.

Factor IX.

El gen del factor IX (F-IX) está localizado en la región distal del brazo largo del cromosoma X y tiene una longitud de 24 Kb y ARNm de 2.8Kb. En plasma el F-IX humano circula como una glucoproteína de una sola cadena en forma de zimógeno (M=55,000) a una concentración de 90Nm. Tiene vida media de 18 a 24 horas. Tiene un dominio gla en su molécula que contiene 12 residuos de ácido γ -carboxiglutámico y un residuo de ácido β -hidroxiaspártico en la región aminoterminal de la proteína.¹



Los residuos de ácido γ -carboxiglutámico están relacionados con la unión al calcio, la función del ácido β -hidroxiaspártico se desconoce. La región aminoterminal de la cadena contiene la región del sitio activo. Se han identificado en el gen del F-IX diez polimorfismos, siete intragénicos y tres extragénicos. Aproximadamente 4% de las mutaciones del gen son debidas a defectos gruesos como deleciones, inserciones o reagrupamientos. Las deleciones pequeñas pueden producir desplazamientos en las lecturas dando lugar a proteínas acabadas prematuramente y que son inactivas. En México se han investigado nuevas mutaciones de líneas germinales en población de Hemofílicos B. El estudio para evaluar el patrón de mutaciones en población mexicana del gen del factor IX mostró 30 mutaciones de 31 familias estudiadas. En el análisis de estas 30 mutaciones se encontró un factor de mutación independiente similar al patrón observado en 127 familias caucásicas.

Herencia.

La hemofilia B se debe a un descenso en la actividad biológica del F-IX, secundario a una disminución o disfunción del mismo.

El gen responsable de la codificación del F-IX se halla en la región distal del brazo largo del cromosoma X, en la región Xq26-q27 q28.¹

Se trata de un trastorno ligado al sexo, por lo tanto, el varón quien es hemicigoto (XY) manifiesta la enfermedad y las mujeres (XX) son las portadoras.¹ Esto significa que los hijos de una mujer portadora tienen 50% de probabilidades de tener el gen anormal. Aproximadamente entre 70 a 75 % de los hemofílicos tienen antecedentes familiares de la enfermedad, esto significa que entre 25 y 30 % de los casos presentan una mutación de novó. De acuerdo a su forma de herencia se puede concluir que:



MANEJO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHRISTMAS

- Todas las hijas de un hemofílico son portadoras obligadas.
- Todos los hijos de un hemofílico son sanos.
- Aproximadamente la mitad de las hermanas de un hemofílico son portadoras.
- Aproximadamente la mitad de los hijos de una portadora serán hemofílicos.
- Aproximadamente la mitad de las hijas de una portadora serán portadoras.

Por otro lado, la presencia de hemofilia en las mujeres solo se presenta en los siguientes casos:

- Linización extrema al azar.
- Hija de padre hemofílico y madre portadora.
- Asociación de la enfermedad con síndrome de Turner.
- Enfermedad de von Willebrand tipo Normandy.

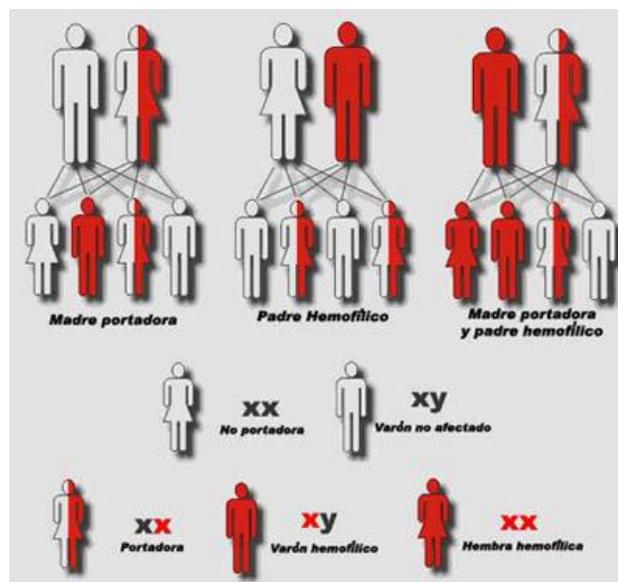


Fig.: 2.1.-Imagen sobre la herencia de la hemofilia.



Gravedad de la enfermedad.

Los defectos en la molécula del F-IX principalmente pueden ser debidos a un defecto en síntesis que ocasiona una disminución en la concentración plasmática de la molécula, sin embargo, también existen defectos cualitativos en la molécula que se traduce como en factores disfuncionales, aunque desde el punto de vista coagulométrico son indistinguibles. A los defectos cualitativos de la molécula se denominan como material de reacción cruzada. La deficiencia de estos dos factores de la coagulación se divide en base a la intensidad del factor deficiente, esto determinado por método funcional (cuagulométrico y más recientemente cromogenico) en leve moderada y grave.

Fisiopatología de la enfermedad.

La deficiencia cuantitativa o funcional del F-IX se traduce como un defecto en el mecanismo de coagulación. Cuando existe una lesión vascular se expone al FT extravascular que se une inmediatamente al F-VII formándose el complejo F-VII/FT y activara al F-X y F-IX ambos factores participan en la fase de sostén y mantenimiento de la coagulación, sin embargo, el complejo F-VII tiene predilección por la activación del F-X también llamado complejo Xasa. Los hemofílicos sangran porque el complejo F-VII que activa al F-X es cuantitativamente insuficiente para proporcionar la hemostasia in vivo, debido a que al formarse el complejo F-VII/FT inmediatamente se libera un inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), que inhibe al FT y degrada la pequeña cantidad de trombina generada, por lo que resulta insuficiente sostener la hemostasia, Se requiere la acción de la vía complementaria que activara al F-XI (F-XIa), quien activara al F-IX (F-IXa), que junto con el F-VIII formara el complejo F-VIIIa/F-IXa, formándose cantidades suficientes de



Clasificación de la hemofilia.

Las hemofilias A y B se clasifican en grave, moderada y leve según la severidad de las manifestaciones clínicas y esto depende de la concentración del factor VIII o IX que tenga la persona afectada en el plasma circulante.⁷

- Hemofilia A o B grave: < 2% del factor
- Hemofilia A o B moderada: 2% a <5% del factor
- Hemofilia A o B leve: 5% A 25% del factor

La gravedad del defecto de coagulación persiste en igual intensidad durante toda la vida y se hereda en igual forma. No se modifica con el tratamiento. Solo hay cambios a mayor gravedad en el caso de aparecer inhibidores para factor VIII o IX.

Clasificación de la gravedad, clínica y concentración del factor deficitario

Gravedad de la hemofilia	Concentración del factor (%)	Sintomatología
Grave	<2 UI/dL	Hemorragia espontanea
Moderada	2 a <5 UI/dL	Hemorragia ante trauma leve
Leve	5 a 25 UI/dL	Hemorragia ante trauma grave y /o cirugía
Mínima	>25 UI/ dL	Inaparente

Cuadro 2.1.-Cuadro modificado del libro hematología diagnóstica y terapéutica, Autor Guido Osorio Solís, 3ra edición, pág.: 532^{6,8}



Sinonimia.

- Enfermedad de Christmas
- Hemofilia por deficiencia del factor IX
- Hemofilia tipo B

Síntomas.

Los síntomas se presentan desde el primer año de vida bajo la forma de equimosis o hematomas que pueden aparecer los primeros meses de vida por presión de la madre al vestir o jugar con él. En el periodo de gateo o marcha, aparecen hematomas en rodillas y hematoma frontal.⁶

Manifestaciones clínicas.

En pocos casos el primer sangrado se presenta en el recién nacido en la forma de cefalohematoma y/o hemorragia del cordón.

La hemorragia más grave en el periodo de lactante es la localización intracraneal por caída o golpes leves en la cabeza.

Al iniciar la marcha aumentan los hematomas de extremidades y aparecen las primeras hemartrosis de tobillos y rodillas. Las hemorragias corresponden a más del 80% de las consultas, las articulaciones más afectadas en orden de frecuencia son: rodilla, codo, tobillo, hombro y cadera. Se caracteriza por dolor, distensión, impotencia funcional y calor local.^{7, 9, 10}



La sintomatología en un paciente hemofílico depende del sitio de localización de las hemorragias, a continuación se describen en orden de frecuencia:

- Hemartrosis.
- Hematomas.
- Hematuria.
- Hemorragias gastrointestinales.
- Hemorragia en sistema nervioso central.
- Hemorragia bucal.
- Hemorragias en sitios poco usuales.
 - Intraabdominal.
 - Retroperitoneal.
 - Pulmonar.
 - Pericárdica.
 - Traqueal.

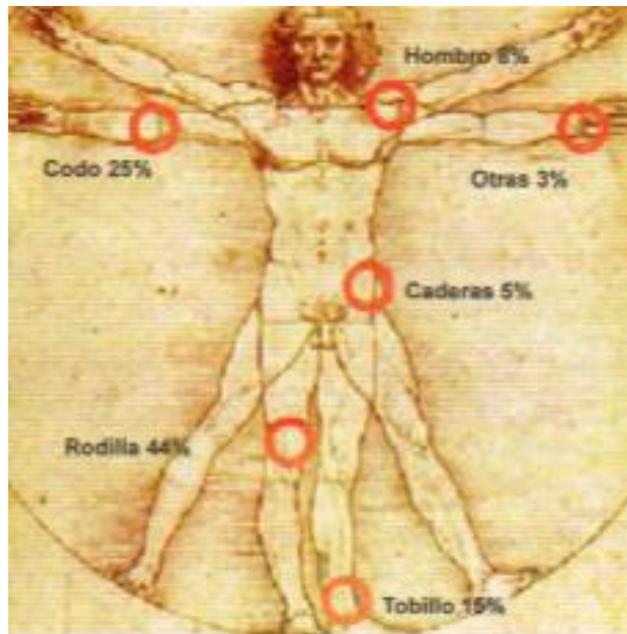


Fig. 2.3.-Principales sitios de hemorragias en pacientes hemofílico.^{1,6}



Manifestaciones orales.

La hemofilia, al igual que otros trastornos de la hemostasia, suelen manifestarse también en la cavidad oral. Casi 13% de los pacientes son diagnosticados por presentar hemorragias orales en los frenillos y en la lengua originada por traumatismos orales leves en los niños de pocos meses de edad.¹

La presentación oral más frecuente son las hemorragias gingivales episódicas, prolongadas espontáneas o traumáticas. Puede producirse, aunque es poco frecuente hemartrosis de la articulación temporomandibular. También se pueden encontrar los llamados seudotumores de la hemofilia, que consisten en inflamaciones quísticas progresivas producidas por hemorragias recurrentes, que pueden acompañarse de signos radiológicos de afectación ósea.⁹

Diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el resto de deficiencias de los factores de coagulación y que además se evidencian por hemorragias, son el caso del F-VII, F-X, F-II, o bien con deficiencias hereditarias combinadas como lo es la deficiencia de F-V/F-VIII y que es debido a la deficiencia del inhibidor de la proteína C activada.

- Maltrato infantil: equimosis, hematomas. En este caso el laboratorio es normal.⁸



- Enfermedad de von Willebrand. Se plantea generalmente con Hemofilia A. Predominio de hemorragias de mucosas y hemorragias superficiales de la piel. En el hemofílico se forma un tapón plaquetario que inhibe el sangrado precoz y este se inicia horas después. El laboratorio permite confirmar hemofilia leve o EvW porque si hay duda diagnóstica se amplía el estudio de laboratorio con determinación de facto de von Willebrand y cofactor de ristocetina.
- Trombopatías. Hemorragia de mucosas, equimosis, hematomas. En los casos más graves puede verse también hemartrosis. Se diferencia solo con estudios de laboratorio dirigido. Los factores de coagulación estarán normales incluido el factor von Willebrand. El diagnóstico se confirma con estudios de secreción y agregación plaquetaria.
- Anticoagulante lúpico. Se trata de niños sin antecedentes clínicos de hemorragia y en estudios de laboratorio se encuentra tiempos de tromboplastina parcial prolongado. Se debe efectuar el estudio del anticoagulante lúpico y la enfermedad base.⁸



3. SANGRE.

Generalidades.

La sangre se considera clásicamente un tejido, en la que hay células sanguíneas suspendidas en una sustancia intercelular líquida. Desde el punto de vista fisicoquímico y fisiológico, la sangre es un sistema polifásico complejo contenido en el espacio intravascular en el cual se encuentra en estado líquido y circulante. Por su estructura la sangre puede considerarse como una suspensión de corpúsculos sólidos: los elementos formes o células sanguíneas, en una parte líquida que es el plasma sanguíneo, el cual contiene micelas coloidales en dispersión y moléculas e iones en disolución. La sangre total o entera contiene los elementos formes: células sanguíneas en suspensión: glóbulos rojos hematíes o eritrocitos; glóbulos blancos o leucocitos y plaquetas o trombocitos.¹¹

El medio líquido o plasma, está conformado por fibrinógeno, la proteína de mayor peso molecular del plasma sanguíneo, responsable del proceso de coagulación de la sangre y de de suero sanguíneo, la porción incoagulable de plasma sanguíneo, que se separa espontáneamente después del proceso de la retracción del coagulo y que contiene las proteínas plasmáticas, micelas coloidales en fase dispersa y todas las moléculas de sustancias disueltas. El plasma tiene 90% de agua y el 10% de solutos disueltos. Estos últimos están conformados por proteínas, otras sustancias e iones orgánicos. Las proteínas son formadas en el hígado, MO y sistema linfático. Están encargadas de regular la presión oncótica y están constituidas por: albumina (el 55%); globulinas (el 38%); fibrinógeno (el 7%). Las otras sustancias (el 2 al 4%) están representadas por colesterol, glucosa, aminoácidos, triglicéridos, urea, ácido úrico, ácido láctico, hormonas y enzimas. Los iones



orgánicos son el potasio, sodio, cloro, y otros. El bicarbonato está encargado del pH; el potasio de la contracción cardíaca; el calcio de la cascada de coagulación. Cada uno de los elementos de la sangre puede considerarse como una “unidad funcional” encargada de una de las múltiples funciones de la sangre. El volumen total de la sangre circulante o volemia es del 8 al 9% del peso corporal, o sea, 5 a 6 litros que corresponde a 70 a 75cm³ de sangre por kilogramo de peso corporal. El peso específico de la sangre entera en varonas es de 1,055 a 1,064; y en mujeres de 1,050 a 1,056; el peso específico del suero es de 1,025 a 1,029 y 1,024 a 1,028, respectivamente.¹¹

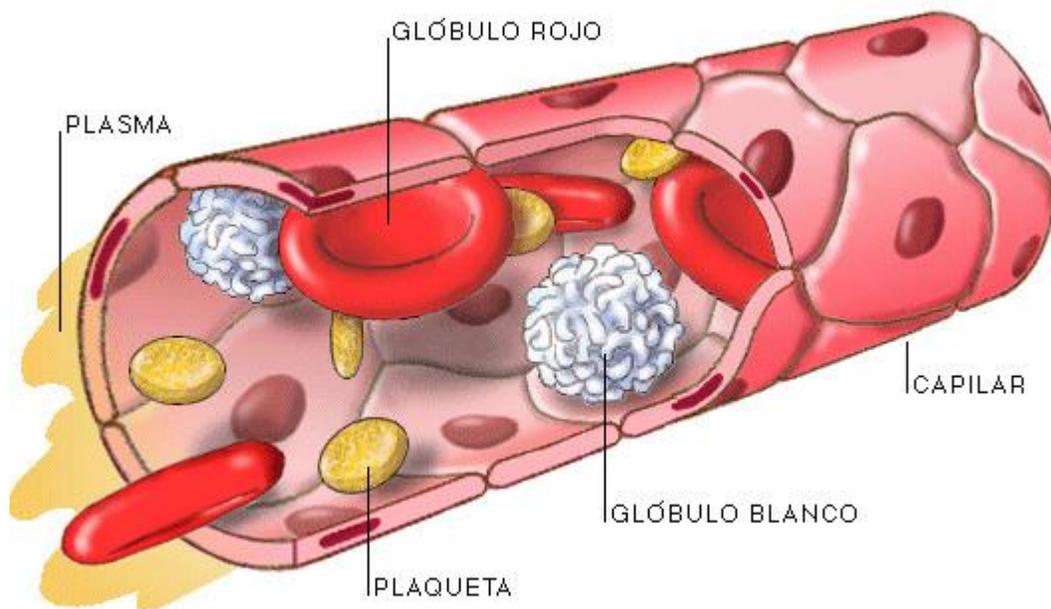


Fig.3.1.-Esquema de un vaso sanguíneo conteniendo plasma y elementos figurados.¹²



4. HEMOSTASIA.

Definición.

La hemostasia representa el cesé 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.¹³. Este sistema interacciona con otros sistemas biológicos del organismo que funcionan de manera integrada a nivel de la microvasculatura, en la inflamación con generación de cininas, activación de complementos y en la respuesta inmune.¹

El sistema biológico de la hemostasia a su vez se divide en dos que funcionan dinámicamente en paralelo para lograr la obturación de las lesiones; la hemostasia primaria donde se lleva a cabo la interacción de las plaquetas con el vaso sanguíneo y la hemostasia secundaria donde fundamentalmente participan los factores de la coagulación y elementos celulares.

HEMOSTASIA PRIMARIA.

La hemostasia primaria constituye un sistema fisiológico que detiene la salida de sangre al sellar provisionalmente el sitio del daño vascular esto a través de la interacción de las plaquetas y el vaso sanguíneo. En condiciones fisiológicas la hemostasia funciona equilibradamente entre elementos celulares y proteicos, manteniendo la sangre fluida dentro del vaso. Esto se lleva a cabo gracias a las funciones que desempeña la célula endotelial y las plaquetas, pequeños fragmentos discoides, anucleados, procedentes de la fragmentación del megacariocito que están capacitadas para reaccionar ante



la lesión del vaso sanguíneo y formar rápidamente un tapón plaquetario, mediante los procesos de adhesión y agregación deteniendo así la hemorragia.

El vaso sanguíneo inicialmente participa en los mecanismos de hemostasia primaria al interaccionar activamente con las plaquetas en caso de una lesión; sin embargo, por otra parte ejerce un control dinámico sobre la hemostasia primaria al impedir que las plaquetas se adhieran a su superficie.

El vaso sanguíneo consta de tres capas: la íntima (endotelio), la media (músculo liso) y la adventicia (tejido conectivo). Todas estas capas participan directamente en la hemostasia.

La célula endotelial participa inicialmente en la hemostasia primaria como parte de un mecanismo vascular que desempeña múltiples funciones; mecánica, angiogénesis, inflamación, respuesta inmune y hemostasia.

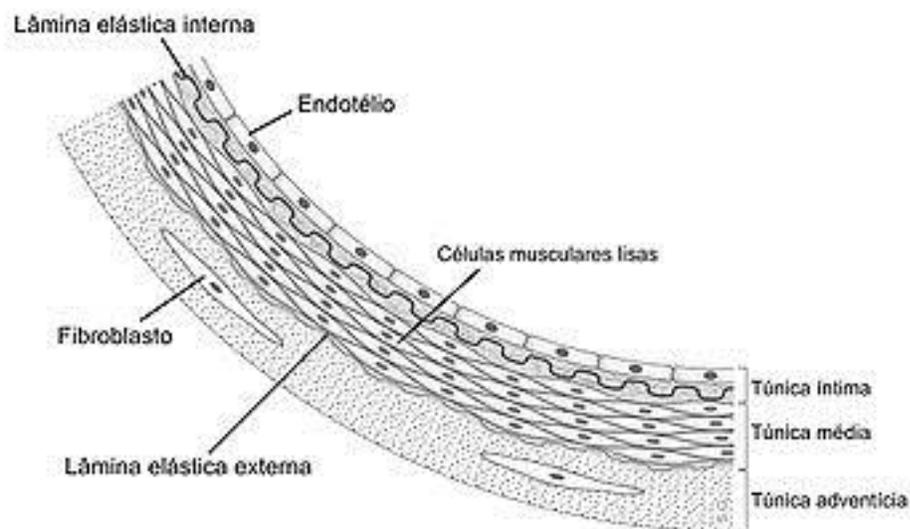


FIG.4.1.-Imagen representando las capas basales¹³.



Fases de la hemostasia primaria.

Exposición al subendotelio y vasoconstricción.

Al ocurrir una lesión en el vaso sanguíneo se ponen en juego una serie de mecanismos que funcionan equilibradamente con la finalidad de hacer cesar una hemorragia; en primer lugar existe una exposición al subendotelio que está constituida por colágena y elastina exponiendo cargas positivas que incrementan la atracción de las plaquetas, posteriormente existe una vasoconstricción que refleja que disminuye el calibre del vaso y así la presión del flujo sanguíneo permitiendo una mayor interacción entre la superficie de la plaqueta y el vaso.^{1,9}

Adhesión plaquetaria.

Una vez que el subendotelio se ha expuesto se genera una serie de mecanismos que favorece la unión entre las plaquetas y la colágena, particularmente del tipo I y III. Un primer mecanismo es la atracción electrostática por la diferencia de cargas positiva en la colágena y negativa en la plaqueta gracias al ácido siálico, posteriormente una atracción enzimática por medio de la enzima glucosil transferasa, por otra parte la producción y liberación de PGI₂ disminuye drásticamente por lo que se favorecen los mecanismos de activación plaquetaria.^{1,9}

Las GP de la membrana plaquetaria actúan como receptores mediando diferentes procesos de la hemostasia primaria.

Las glicoproteínas que participan en la adhesión son: Gp Ia que sirve de sitio de unión de la colágena al igual que la Gp VI, el complejo Gp Ib-IX-V que se



une al FvW y forma un puente de unión entre la Gp IV-IX-V y la colágena; además el FvW se une también a la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ sobre todo en sitios de alta fricción y favorece los mecanismos de adhesión plaquetaria; durante este proceso también participan otras proteínas adhesivas como son: fibronectina, vitronectina, osteonectina, laminina por mencionar algunas.

Señalización y activación plaquetaria.

La Colágena induce activación plaquetaria a través del GpVI y provoca fosforilación de tirosinas de algunas proteínas plaquetarias especialmente de la fosfolipasa CY_2 y de la tirosin sinasa SyK esto se logra a través del receptor FcRY La activación de la enzima fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K) cataliza la reacción del fosfatidil inositol 3 fosfato (PI3P) a fosfatidil inositol bifosfato (PI2P). La fosfolipasa CY_2 cataliza la reacción para el paso del PI2P a diacil glicerol (DG) e inositol trifosfato (IP3). Estas enzimas se encargan de la activación de la proteína cinasa C y de la movilización del calcio respectivamente que serán los responsables del cambio de forma plaquetaria y de la centralización y liberación de los gránulos.^{1, 9}

Ante el estímulo de los agonistas plaquetarios, la plaqueta inicia una serie de eventos bioquímicos en cadena que le permiten responder en caso necesario. La PG es una proteína heterotrimerica compuesta de tres subunidades, la subunidad α se une al guanidintrifosfato (GTP) y las subunidades β y γ se encargan del anclaje de la PG, además regulan las enzimas interplaquetarias como: adenilatociclasa y fosfolipasa A_2 y CY .

Existen varias PG con diferentes funciones; GY actúa estimulando a la adenilciclasa e incrementa los niveles de AMP (agonista- $\text{P}\text{G}\text{I}_2$) esto ocasiona la inhibición plaquetaria.



La PG asociada a trombina y epinefrina, actúan inhibiendo a la adenilciclase y disminuye los niveles de AMP lo que favorece a la activación plaquetaria. Los niveles de AMP ciclico regulados por la adenilciclase y la fosfodiesterasa se encarga de la regulación de los niveles de prostaglandinas, básicamente de tromboxano A₂ que constituye un poderoso agente agregante, a través de su regulación por la enzima fosfolipasa A₂.

Por su parte los receptores del ADP como el P2Y₁₂ se unen a la proteína G α 1 y activa a la integrina α IIb β 3 por un mecanismo que involucra la inhibición de la producción de AMPc por la adenilato ciclase. El punto de vista actual en relación a estos dos receptores del ADP es que el P2Y₁ inicia la agregación y refuerza a la P2Y₁₂. El ADP secretado de los gránulos densos cuando las plaquetas son activados por otros agonistas (colágena, FvW o trombina) actúa sobre los receptores P2Y₁/P2Y₁₂ en un mecanismo autócrino que promueve la estabilidad de la agregación plaquetaria. Existe otro receptor del ADP el P2X, el cual es responsable de un rápido ingreso de calcio a la plaqueta, sin embargo, estudios recientes parecen indicar que el receptor es estimulado por el ATP¹

Agregación plaquetaria.

Estímulos fisiológicos para la activación plaquetaria son: FvW, la trombina, el colágeno, el ADP, la epinefrina, el tromboxano A₂ (TXA₂), etc. Los eventos posteriores tienen elementos comunes y otros que lo diferencian. Por ejemplo ocurren como resultado de la estimulación de receptores específicos. En caso de la trombina, el ADP y el TXA₂, se trata de receptores acoplados a proteínas enlazantes de nucleótidos de guanina (proteínas G). La trombina es una glucoproteína con 7 dominios transmembrana, de la cual



hay de 1,500 a 2,000 copias que se desensibilizan rápidamente al producirse la activación las cuales no son recuperables.

En esta fase participa fundamentalmente la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb-IIIa) que desempeña un papel fundamental en la agregación plaquetaria primaria al unirse al fibrinógeno y calcio lo que permite la unión con otras plaquetas, sin embargo, en el interior de las plaquetas también se desarrollan complejas reacciones de activación que finalmente van a permitir la reacción de liberación de los gránulos intraplaquetarios que favorece la agregación plaquetaria secundaria; además existe cambio de forma de discoide a esférica y posteriormente la formación de pseudópodos que incrementan la superficie de contacto intraplaquetario y gracias a las proteínas contráctiles las plaquetas se retraen consolidando el coágulo.¹

Liberación y agregación plaquetaria secundaria.

Después de llevarse a cabo la activación intraplaquetaria y la agregación plaquetaria primaria de plaquetas centralizan sus gránulos por medio del sistema contráctil lo que ocasiona que los gránulos liberen su contenido a través del sistema canalicular abierto, esto amplifica la reacción de agregación y genera que un número importante de plaquetas se incorpore a este fenómeno de agregación plaquetaria secundaria a través de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$.¹

Actividad procoagulante de las plaquetas.

Walsh y col en 1972 demostraron que la membrana de plaquetas activadas proporciona una superficie para el ensamble y activación de varios factores de coagulación como factor XII, XI, X y que las plaquetas participan en una



vía alterna para la amplificación y propagación de la coagulación. Por lo tanto se postulo que las plaquetas promovían el ensamble de los complejos de la coagulación de las diferentes etapas de la coagulación.

Actualmente se sabe que la membrana plaquetaria funciona como receptor de varios factores como; XII, XI, IX, VIII Y II.

Durante el proceso de activación plaquetaria se desarrollan una serie de eventos que genera que los fosfolípidos plaquetarios se conviertan en sitios catalíticos para los procesos enzimáticos de la coagulación, lo que permite la unión de dos cofactores; el factor VIII y el factor V de la coagulación que participan en dos complejos importantes, el complejo Xasa y complejo protrombinasa respectivamente, además permite el anclaje de las proteasas de serina que son factores vitamina K dependientes (II, VII, IX Y X). Por otra parte, las plaquetas durante el proceso de activación liberan varias proteínas que participan en la coagulación como: fibrinógeno, factor V, factor IX, factor XIII, así como los inhibidores de la coagulación la proteína S y la proteasa inhibitoria del factor XI (PIXI) y también liberan al inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Los procesos de activación de la hemostasia primaria y secundaria participan simultáneamente, sin embargo, la superficie plaquetaria modificada es clave para garantizar la eficiencia de los procesos enzimáticos de la coagulación.¹



HEMOSTASIA SECUNDARIA.

El sistema de la coagulación o hemostasia secundaria es la primera línea de defensa contra el trauma del sistema vascular. En el caso de una herida la coagulación sanguínea rápidamente forma un coagulo sanguíneo, el tiempo que toma desde la lesión hasta el cese de la hemorragia es en promedio de 2-5 minutos si el sistema está funcionando correctamente. La hemostasia secundaria representa el cese fisiológico de la hemorragia por medio de un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico, de estado líquido a sólido con la formación de fibrina y el enlace del coagulo en una malla insoluble.¹

Modelo clásico.

La teoría clásica de la coagulación fue el esquema de Morawitz en 1904, quien admitió que los tejidos vasculares liberan una tromboplastina tisular necesaria para iniciar el proceso de coagulación, y propuso los cuatro componentes esenciales para la coagulación en plasma: protrombina, fibrinógeno, calcio y tromboplastina, y asumió la presencia de antitrombinas en circulación que modulan la trombocinasa. Estas ideas que surgieron a principios del siglo XX son las que actualmente prevalecen, la trombocinasa mejor conocida como el FT. Morawitz es considerado como el padre de la coagulación.^{14, 15}

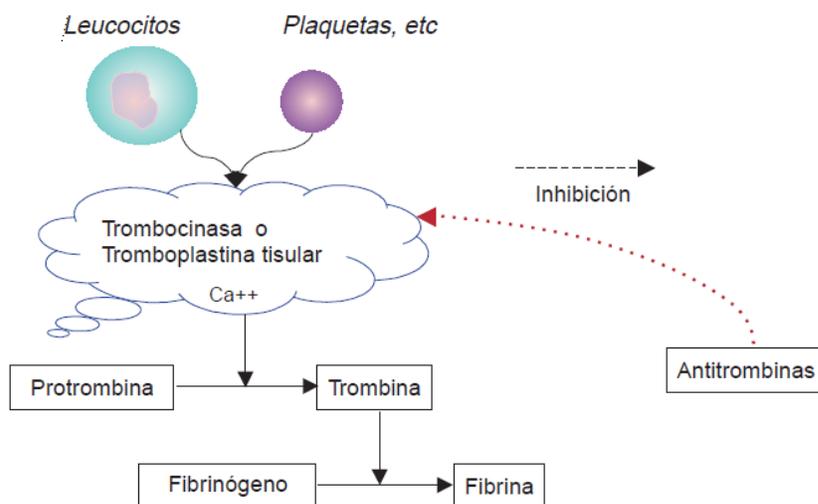


Fig.4.3.-Esquema de Morawitz "Teoría clásica de la coagulación".¹⁵

Modelo de la cascada de la coagulación.

En la década de los 60, dos grupos por separado proponen que la coagulación es un proceso enzimático en cascada. Cada factor de coagulación se convertía de proenzimas a enzimas activas, lo cual le proporciona un carácter autocatalítico del proceso de manera limitada. Los modelos originales en cascada fueron subsecuentemente modificados para incluir la observación de que algunos procoagulantes son realmente cofactores y no poseen actividad enzimática. La coagulación es descrita por dos vías diferentes: la vía intrínseca y la vía extrínseca. La vía intrínseca inicia la coagulación, con el daño vascular y la interacción de superficies cargadas negativamente con tres proteínas plasmáticas: F-XII, PK y CAPM. La vía extrínseca que consiste de F-VIII y FT, el último de origen extrínseco a la circulación sanguínea. Ambas vías de la coagulación podrían activar al F-X, que junto con el F-Va convertirían a la protrombina en trombina. Estos conceptos fueron muy importantes; sin embargo, varios grupos han reconocido que los sistemas intrínseco y extrínseco de la coagulación no pueden funcionar de manera independiente uno del otro, ya que todos los



factores de coagulación se interrelacionan entre sí; además, como se mencionó previamente, los factores conocidos como de contacto y encargados de iniciar la coagulación no tienen función en el sistema de coagulación por los estudios clínicos y es probable que su función sea en el sistema fibrinolítico y en la generación de cininas. Es importante mencionar que no debería hablarse de cascada de coagulación, sino más bien de una serie de cambios bioquímicos y enzimáticos para la formación de trombina y subsecuentemente la formación de un coágulo de fibrina.^{1, 16, 17}

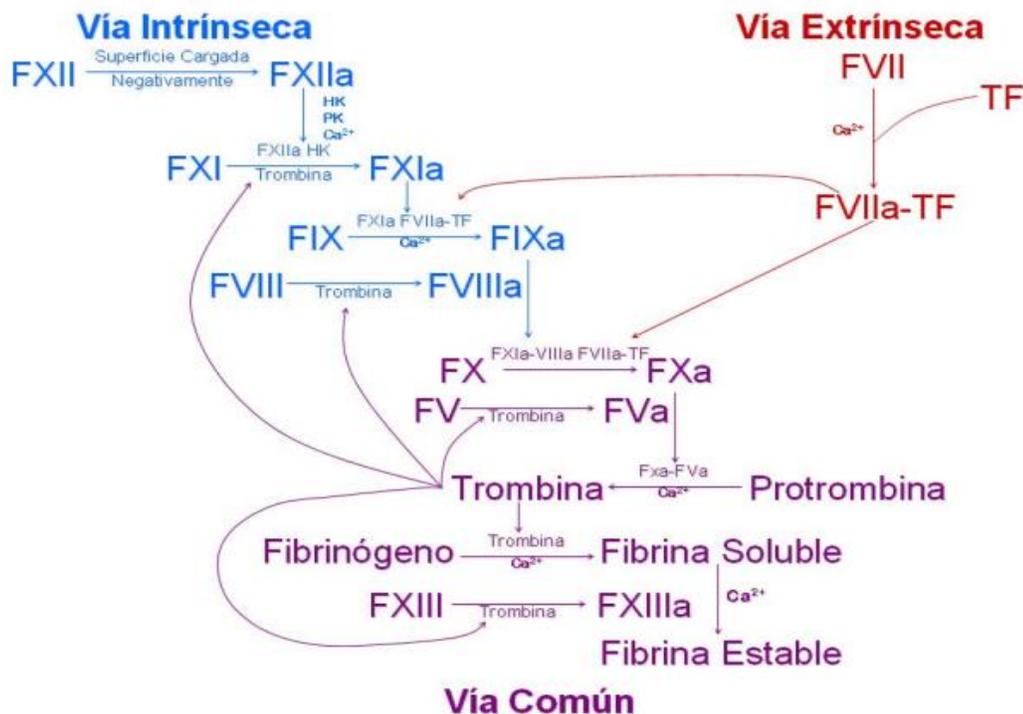


Fig.4.4.-Esquema del modelo de cascada de coagulación donde se observa la ruta intrínseca, extrínseca y común. Modificado del libro Robbins.¹⁶



MANEJO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHRISTMAS

En los años posteriores surgieron nuevos conceptos que se integraron a este modelo de la cascada de la coagulación; sin embargo, todos estos nuevos conceptos no lograron explicar el modelo real de la coagulación in vivo. Las observaciones hechas por varios grupos en sus modelos de coagulación, han registrado varios conceptos importantes, de los cuales lo más trascendental de éstos es conocer con mejor exactitud cómo se inicia la coagulación, sin dividir el sistema en vías separadas, sino en una sola que inicia y diferentes factores de coagulación que actúan entre sí para sostener de manera adecuada el sistema de coagulación.¹



Factores de la coagulación plasmática.

Factor	NOMBRE COMUN	PESO MOLECULAR (kda)	CONCENTRACION EN PLASMA (mg/dl)
I	Fibrinógeno	340	200-400
II	Protrombina	72	12
III	Tromboplastina	-	-
IV	Calcio	-	-
V	Factor lábil (proacelerina)	330	0,4-1,4
VI	No asignado	-	-
VII	Factor estable-proconvertina	48	0,05-0,06
VIII	Factor antihemofílico A	1000-12000	0,5-1
IX	Factor de Christmas	57	0,4-0,5
X	Factor de Stuart- Power	59	0,7-1,2
XI	Factor antihemofílico C	160	0,4-0,6
XII	Factor Hageman	80	1,5-4,5
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	320	1-2
Precalicroina	Factor Fletcher	88	3,4-4,5
Kininogeno de alto peso mol.	Factor Fitzgerald, willans o flaujeac	120	8-9
Plasminógeno		92	20

Cuadro 4.1.-Cuadro de los factores de coagulación y su concentración en plasma.²



Modelo celular de la hemostasia.

En la actualidad se conoce la importancia que tienen las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos, monocitos, remanentes celulares o macropartículas) en la interacción y acoplamiento molecular que da lugar a la coagulación sanguínea.

De acuerdo a este modelo, el proceso de la hemostasia se realiza sobre una superficie celular y el disparador es el complejo F-VIIa/FT.¹³

Sus elementos fundamentales son:

- Factor tisular
- Plaquetas activadas
- Células endoteliales
- Mecanismos de control

El factor tisular es una proteína de membrana que se expresa en células extravasculares que rodean los vasos sanguíneos (fibroblastos, células musculares lisas), endotelio y leucocitos. Es el único factor de la coagulación que normalmente no está presente en la sangre y su síntesis se encuentra bajo control transcripcional, activándose en respuesta a trauma, inflamación y estímulos hormonales. Una vez que se expresa se une al factor VII para formar el complejo F-VIIa/FT, el cual una vez anclado a la superficie celular activa a los factores IX y X. Las plaquetas activadas constituyen el templete en donde se unen los cofactores VIIIa y Xa y sus enzimas (Factor IXa y Xa), lo que resulta en la formación del complejo de protrombocinasa. La lesión endotelial por su parte, expone a la circulación grandes cantidades de factor tisular que junto con la activación plaquetaria induce activación de trombina.



El exceso de trombina es inhibido por la antitrombina, proceso que se desarrolla adyacente al endotelio al ser activada la trombomodulina. El complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C, la cual en presencia de proteína S inactiva a los factores Va y VIIIa, de esta manera la formación de trombina y el coágulo hemostático queda localizado a la zona de daño endotelial. Los mecanismos de control del proceso de coagulación son el inhibidor de la vía de factor tisular, la proteína C, la antitrombina y los glucosaminoglúcidos de la pared vascular.¹

Nuevo modelo celular de la hemostasia.

El nuevo modelo celular de la hemostasia complementa y enriquece el modelo tradicional en donde el papel de las células era exclusivamente el de ofrecer una superficie portadora de fosfatidílicerina que servía para armar a los complejos procoagulantes. De acuerdo al modelo celular la hemostasia se desarrolla en tres fases simultáneas sobre diferentes superficies celulares.¹

La primera o de iniciación se lleva a cabo en células portadoras de factor tisular (endotelio- subendotelio), en la segunda o de amplificación, el sistema se prepara para la producción a gran escala de trombina y finalmente la tercera fase o de propagación ocurre en la superficie plaquetaria.¹



Iniciación.

El factor VIIa y el factor tisular son elementos esenciales para la hemostasia. El factor VII circula en la sangre, predominantemente como molécula inactiva y sus funciones, a concentraciones fisiológicas, son virtualmente nulas en ausencia de su cofactor. El factor tisular no está en contacto con la sangre y se encuentra fuera del sistema vascular hasta que se pierde su integridad. Al expresarse el factor tisular e interactuar con el factor VII se incrementa la actividad de éste. El complejo VIIa/FT activa a los factores IX y X. El factor Xa genera a nivel local pequeñas cantidades de trombina. Existe evidencia que esta fase inicial se desarrolla a pequeña escala en la microcirculación y fuera de ésta en condiciones fisiológicas. El factor VII, X y la protrombina, son capaces de permear al espacio intersticial y pueden ser detectados en la linfa y tejidos perivasculares. En base a estas observaciones, se formuló la teoría de la mínima función, en la cual el sistema del factor tisular tiene actividad constante, generando pequeñas cantidades de trombina.^{1, 15, 18}

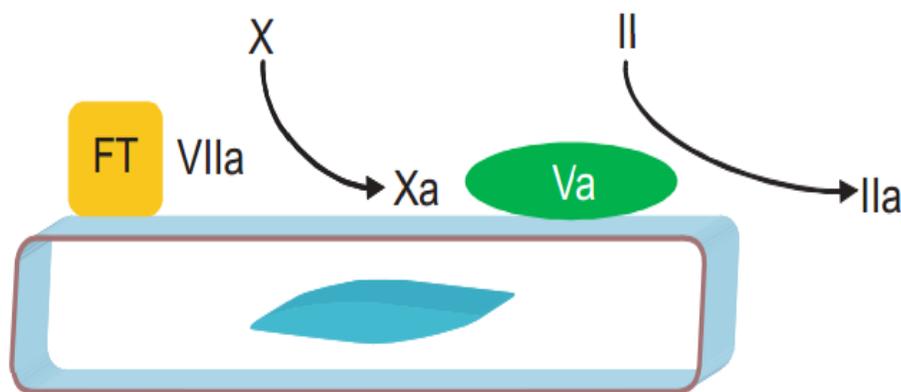


Fig. 4.5.-Iniciación de la coagulación por el factor tisular (FT), el cual activa al factor X y al factor IX el factor Xa permanece cerca del complejo FT/VIIa y activa al factor V. El complejo F Xa/Va pueden activar pequeñas cantidades de protrombina (II) en trombina (IIa).¹⁴



Amplificación.

La fase de amplificación depende de las plaquetas activadas y de la interacción de éstas con los factores de la coagulación, en especial con cantidades limitadas de trombina que es generada por las células portadoras de factor tisular. Las plaquetas se activan y desgranulan al tiempo que se adhieren y agregan formando un tapón en el endotelio dañado. En esta fase las plaquetas expresan en su superficie fosfolípidos de carga negativa como la fosfatidilcerina, los cuales sirven como templete para la activación del factor X y mayor síntesis de trombina. La trombina recluta plaquetas y retroalimenta de manera positiva al sistema al activar a los factores V, VIII y XI. El complejo IXa/VIIIa se ensambla en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de factor X, evento que genera más trombina.^{1, 15, 18}

Propagación.

En la fase de propagación se presenta un cambio de locación en los procesos que llevan a la generación de trombina, esto es de la célula portadora de factor tisular a la plaqueta activada. La expresión de fosfolípidos plaquetarios amplifica en esta fase la generación de trombina. La trombina generada condiciona la escisión proteolítica del fibrinógeno y la formación de monómero de fibrina que se polimeriza para consolidar el inestable coágulo inicial de plaquetas en un coágulo firme y organizado de fibrina. La trombina a su vez activa al factor XIII, lo que da mayor estabilidad al coágulo, la fase de propagación también se caracteriza por la activación del sistema de retroalimentación negativa a través de la activación de la antitrombina III, sistema de proteína C y S y del inhibidor del factor tisular.^{1, 15, 18}

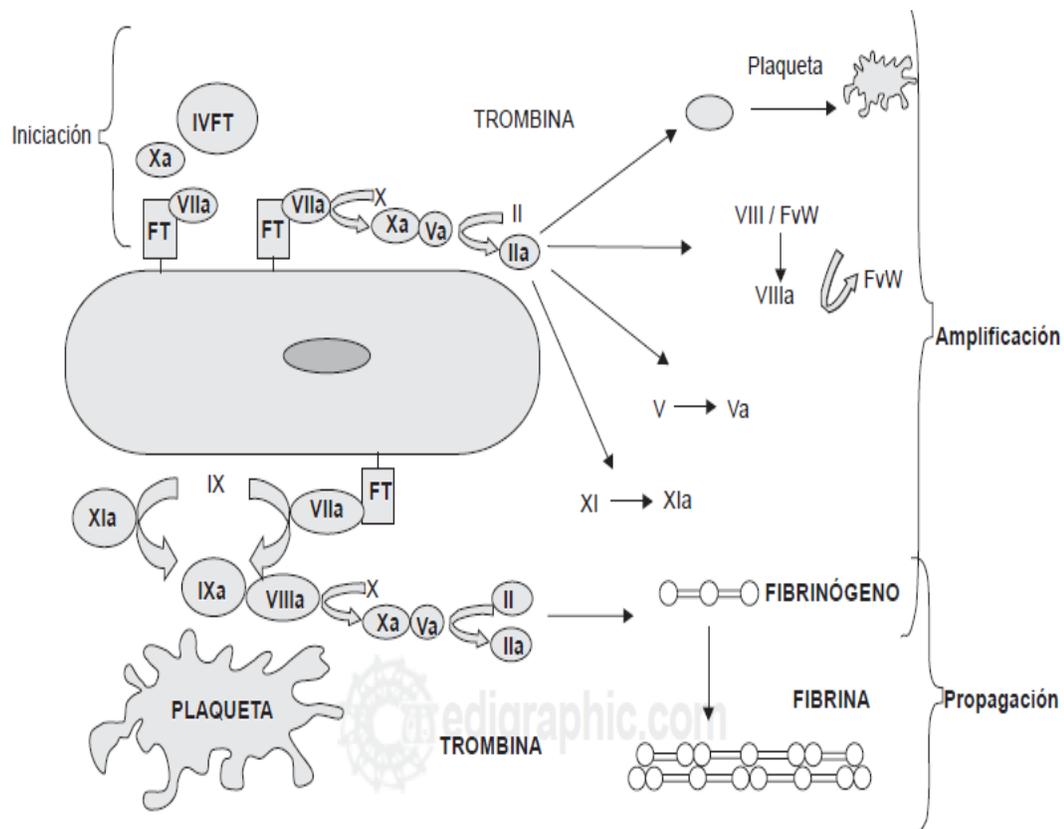


Fig. 4.6.-Modelo celular de la hemostasia. FT- Factor tisular, IVFT- Inhibidor del factor tisular, FvW- Factor de von Willebrand¹⁷



5. MANEJO ODONTOLÓGICO DE PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CHRISTMAS.

Es importante que el odontólogo conozca las enfermedades y sus complicaciones, además deben ser capaces de explicar al paciente cómo un buen cuidado dental minimiza el riesgo de la intervención.⁹

El cuidado orodental de los hemofílicos, representa un reto para los profesionales que se ocupan de la salud. Es conocido por hematólogos y odontólogos que la mayoría de los pacientes hemofílicos son portadores de caries múltiples y avanzadas por el temor a la hemorragia por el cepillado dental.¹¹

El tratamiento dental debe ir dirigido a la prevención, comenzando por la educación tanto del paciente como de los padres en relación con el cuidado dental. Una buena higiene oral ayuda a reducir la hemorragia gingival. El uso de fluoruros, selladores de fisuras, consejos en la dieta para restringir el consumo de azúcar y una inspección dental regular a edades tempranas son medidas importantes que favorecerán la vida del diente en cavidad oral; al igual que la salud periodontal.⁹

Para el diseño del plan de tratamiento odontológico en un paciente con enfermedad de christmas es necesario considerar una serie de elementos que permiten alcanzar los objetivos de salud sin generar hemorragia o angustia en el paciente y en el cirujano dentista.¹⁹

Es de suma importancia realizar un adecuado historial clínico, en el cual, el paciente debe proporcionar información relacionada con la gravedad de la enfermedad, los antecedentes hemorrágicos previos, las hospitalizaciones,



los tratamientos recibidos y sobre las posibilidades de complicaciones articulares.¹⁹ Es importante realizar una interconsulta con el médico tratante sobre:

- La gravedad de la enfermedad y la actividad procoagulante del factor IX.
- El desarrollo de enfermedades virales causadas por transfusiones previas como infecciones por VIH o Hepatitis B o C.
- El desarrollo de anticuerpos contra factor de la coagulación ausente o deficiente.
- Interacciones medicamentosas.

Clasificación de pacientes de acuerdo a la ASA (Sociedad Americana de Anestesiólogos).

ASA	GRAVEDAD	ENFERMEDAD
I	Paciente sano	
II	Enfermedad no grave vida normal	Asma
III	Enfermedad moderada/grave interfiere en la vida normal	Diabetes
IV	Enfermedad grave, riesgo de muerte tratamiento en hospital	Hemofilia
V	Pacientes moribundos	Enfermedad terminal, cáncer, VIH
VI	Muerte cerebral	Donación de órganos.

Cuadro 5.1.-Clasificación de acuerdo a la ASA¹⁹



Tratamiento hematológico de la hemofilia.

El tratamiento sustitutivo con el factor de la coagulación deficitario en hemofilia, y sobre todo la introducción de los concentrados de factor, ha reducido significativamente la morbimortalidad debido a las hemorragias. Además se ha conseguido mejorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, lo que ha permitido una mayor integración social y laboral de los enfermos. A continuación se hace mención de los liofilizados utilizados en estos pacientes.¹⁹

Concentrados de factor IX.

Las preparaciones comerciales de F-IX liofilizadas se encuentran disponibles bajo varias marcas. Todos los productos derivados de plasma han sido sometidos a procesos de inactivación viral. Hay dos clases de concentrados de F-IX:

- Productos de coagulación F-IX.
- Concentrados de complejo de protrombina (CCP).

En su mayoría los productos F-IX purificados se encuentran libres de los riesgos que podrían ocasionar trombosis o coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes, complicaciones que podrían ocurrir con grandes dosis de CCP de pureza intermedia.⁶ Siempre que sea posible es preferible el uso de concentrados de F-IX puros y es particularmente recomendable en los siguientes casos:^{6, 20}

- Cirugía
- Enfermedad hepática



- Terapia prolongada con altas dosis
- Trombosis previas o tendencia trombótica conocida
- Coagulación intravascular diseminada (CID)
- Uso concomitante de medicamentos que se sabe tienen potencial trombogénico, incluyendo agentes antifibrinolíticos.

Plasma fresco congelado (PFC).

El plasma fresco congelado solo debe usarse si no hay concentrado de factor IX disponibles. Es difícil lograr niveles de F-IX mayores a 25%. Una dosis inicial aceptable es de 15 a 20ml/kg.⁶

Agentes antifibrinolíticos.

Debido al incremento en el riesgo de trombosis, los agentes antifibrinolíticos, ya sean como terapia primaria o coadyuvante, no se recomiendan para el tratamiento de pacientes con deficiencia de F-IX que ya reciben grandes dosis de CCP.^{6, 8} Entre los medicamentos antifibrinolíticos destacan:

El ácido ϵ -aminocaproico (EACA) es un cristal incoloro, soluble en agua, que se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y alcanza su nivel de máxima actividad a las dos horas de haberse administrado. Actúa inhibiendo la activación del plasminógeno y en grandes dosis también tiene actividad antiplasmina. A las 24 horas ya ha sido eliminado por el riñón hasta en 80%. Se recomienda emplear 50 mg/kg de peso administrado por vía oral cada seis horas, hasta un máximo de 24 g/día. La prescripción debe extenderse hasta 7 a 10 días, para que en el periodo de reparación de los tejidos no exista la posibilidad de hemorragia.⁶



Otro fármaco es el ácido tranexámico, fármaco que también tiene una potente actividad antifibrinolítica. Actúa al bloquear los sitios de unión de la lisina del plasminógeno a la fibrina, permitiendo la estabilización del coágulo sanguíneo. Puede ser administrado por vía oral o intravenosa, así como en enjuagues bucales de este fármaco a 4.8%, cuatro veces al día por siete días.

Toma de decisiones para el tratamiento odontológico.

El cirujano dentista debe informar por escrito al médico tratante de todos los procedimientos odontológicos que van a realizarse en el paciente, debiéndolo orientar sobre el nivel del daño tisular que entraña el periodo de recuperación y los procedimientos anestésicos, ubicando al médico de manera particular en el uso e implicaciones de las técnicas tronculares. Con los datos proporcionados por el médico y tomando en consideración las necesidades de tratamiento oral y el control postoperatorio que se pretenda tener, pueden tomarse decisiones importantes sobre si: ¹⁹

- El manejo deba hacerse de manera ambulatoria en el consultorio odontológico (para procedimientos que puedan requerir o no de anestésicos locales).
- Deba hospitalizarse el paciente, haciendo uso de anestesia general y bajo la supervisión constante del hematólogo.
- Sea necesario tomar medidas extremas de control de infecciones.

Tomar la decisión sobre el lugar donde deba realizarse el tratamiento odontológico es muy importante, ya que tendrá repercusiones no solo en la salud sino también en la economía de la persona. Debe hacerse una evaluación objetiva de los recursos tecnológicos con que cuenta el lugar



MANEJO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHRISTMAS

donde se pretenda manejar al paciente de manera ambulatoria, ya que la preparación previa del paciente implica el objetivo de aumentar la actividad del procoagulante del factor IX de 50 a 75%; esta actividad debe ser vigilada mediante pruebas de laboratorio especializadas. En los sitios con los que no se cuenta con las facilidades técnicas apropiadas, o por la gravedad de la enfermedad, siempre debe hospitalizarse al paciente, limitándose exclusivamente el manejo ambulatorio a procedimientos que no impliquen sangrado, como son las actividades de diagnóstico, preventiva y operatoria dental o protésicas sencillas, que no afecten mucosas o tejidos pulpares. Siempre que se lleven a cabo procedimientos quirúrgicos o que se produzca sangrado, además de la terapia de sustitución, el paciente debe recibir medicamentos antifibrinolíticos.

Otra decisión de gran importancia se refiere a los tiempos en los que se realizará el tratamiento, si el paciente será hospitalizado deben hacerse de preferencia todos los procedimientos operatorios y quirúrgicos que se necesiten en una sola cita, para evitar duplicar los costos de hospitalización y el manejo de terapia de sustitución.

Aunque los procedimientos contemporáneos de control de infección cruzada debieran emplearse para mantener libre al cirujano dentista de riesgos infecciosos, todo paciente que ha recibido una transfusión sanguínea debe considerarse como potencialmente infeccioso y esta premisa es doblemente importante en pacientes con dicha enfermedad que han recibido múltiples transfusiones, independientemente de si son portadores del virus de hepatitis B o de la inmunodeficiencia humana.



Pruebas de laboratorio.

Para hacer una valoración integral de los pacientes odontológicos además del interrogatorio y de la exploración del paciente, con frecuencia se requieren de pruebas y procedimientos que permitan al dentista confirmar su impresión diagnóstica o descartarla.

Los exámenes complementarios, como su nombre lo indica, constituyen a identificar alteraciones sistémicas u orales.¹⁹

Las pruebas requeridas para identificar trastornos de hemostasia son

- I. Tiempo de sangrado de Ivy.
- II. Cuenta plaquetaria.
- III. Tiempo de protrombina.
- IV. Tiempo de tromboplastina parcial.

Pruebas de valoración de la hemostasia.

Pruebas de laboratorio	Valores normales	Elementos que evalúa
Tiempo de sangrado de Ivy	Seis minutos	Hemostasia Primaria
Cuenta de plaquetas	150,000 a 450,000	Hemostasia Primaria
Tiempo de protrombina	14 ± 2 segundos	Vía intrínseca de la coagulación
Tiempo parcial de tromboplastina	TPT paciente ± diez segundos del TPT testigo (45 ± 10 segundos)	Vía extrínseca de la coagulación

Cuadro 5.2.-Valoración de la hemostasia.¹⁹



Interpretación de resultados.

Pruebas de laboratorio	de	Resultados	Interpretación
Tiempo sangrado	de	> 6 minutos	a.- Trombocitopenia. b.- Disfunción plaquetaria. <ul style="list-style-type: none">• Defectos de adhesión: E v W.• Defectos de secreción: (C. ASA).• Defectos de agregación: (receptores). c.- Trastornos de tipo vascular.
Cuenta plaquetas	de	< 150,000	Trombocitopenia. <ul style="list-style-type: none">• Púrpura trombocitopénica idiopática.• Leucemia aguda y crónica.• Agentes físicos y químicos.• Quimioterapias para cáncer.• De origen farmacológico.• Anemia aplásica.• Lupus eritematoso.• Endocarditis bacteriana.• Invasión neoplásica a médula ósea.• SIDA.
Tiempo protrombina	de	> 16 seg.	Enfermedad hepática: <ul style="list-style-type: none">• Cirrosis.• Hepatitis.



		<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma hepático. • Terapia anticoagulante Orales Heparina. • Obstrucción biliar. • Carencia de vitamina K. • Tratamientos prolongados con antibióticos.
Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)	TPT paciente \pm diez segundos del TPT testigo (45 \pm 10 segundos).	Hemofilia A, B, otras. Enfermedad hepática. Terapia anticoagulante.

Cuadro 5.3.-Resultados y su interpretación.¹⁹

Pruebas de valoración y control de pacientes bajo terapia anticoagulante.

Rango internacional normalizado (INR).

Indicaciones.

1. Pacientes que reciben anticoagulantes orales por razones como:
 - Prótesis valvular.
 - Infarto del miocardio.
 - Fibrilación arterial.
 - Trombosis coronaria.



Flebotrombosis.

Trombosis cerebral.

2. Pacientes con enfermedad hepática o alteraciones que deriven en trastornos de la producción de factores de la coagulación.

Interpretación de resultados.

Resultados de INR	Procedimientos bucales
< 2.0	Cirugía oral y periodontal.
2.0 a 2.5	Exodoncias simples. Raspados y alisados radicular.
3.0	Operatoria dental y rehabilitación.
> 3.0	Está contraindicado cualquier procedimiento.

Cuadro 5.3.- Valores de INR y la toma de decisiones en el tratamiento dental.¹⁹

Pruebas para identificación de pacientes infecciosos.

Hepatitis B.

Indicaciones.

- Pacientes con historia de hepatitis de etiología desconocida.
- Pacientes con historia de haber presentado más de un cuadro de hepatitis.
- Pacientes con historia de haber padecido hepatitis B.
- Pacientes que presentan un cuadro clínico sugerente de Hepatitis (ictericia, fiebre, náuseas, vómito).
- Pacientes con historia de haber requerido alguna transfusión sanguínea



Pruebas iniciales y confirmatorias para identificar pacientes infectados por el virus de la hepatitis.

Prueba inicial: determinación de antígeno de superficie para el virus de la hepatitis B (HBsAg)

Prueba confirmatoria: Determinación de antígeno c (core) del virus de la hepatitis C (HBcAg), determinación de antígeno e (precore), del virus de la hepatitis B (HBeAg) o ambos.

Prueba		Resultados
HBsAg	Negativo	Paciente no infeccioso. Tratar como sano.
	Positivo	Paciente probablemente infeccioso. Solicitar una determinación de HBcAg para confirmar o descartar esta posibilidad.
HBcAg, HBeAg o Ambos	Negativo	Paciente no infeccioso. Tratar como sano.
	Positivo	Paciente infeccioso. Extremar medidas de control infeccioso. Resolver exclusivamente problemas emergentes. Fomentar medidas preventivas.

Cuadro 5.4.-Interpretación de resultados de pruebas iniciales y confirmatorias para identificar pacientes infecciosos (Hepatitis B).¹⁹



Pruebas iniciales y confirmatorias para el VIH y resultados

Prueba inicial		Interpretación de resultados
ELISA para VIH	Negativa	Paciente sano.
	Positiva	Paciente probablemente infeccioso. Repetir el examen.
	Dos Positivas	Paciente infectado. Considerar la solicitud de una prueba confirmatoria.
Western blot	Negativa	Paciente sano.
	Positiva	Paciente infectado. Extremar las medidas de control infeccioso. Resolver las infecciones bucales de manera oportuna. Fomentar las actividades preventivas.

Cuadro.5.5.- Interpretación de resultados de pruebas iniciales y confirmatorias para identificar pacientes infecciosos (VIH).¹⁹



Tratamientos invasivos.

Ante procedimientos que generen hemorragia, la actividad procoagulante del factor IX debe incrementarse de 50 a 75%, para lograrlo el médico debe infiltrar crioprecipitado o factor IX liofilizado.

Cirugía.

Las extracciones y cirugías óseas deben realizarse en un medio hospitalario, previa terapia de sustitución que incremente los niveles de actividad procoagulante del factor IX entre 50 a 75%, auxiliándose con la administración de medicamentos antifibrinolíticos como EACA y ácido tranexámico.¹⁸

Antes de realizarse los procedimientos quirúrgicos deben mejorarse las condiciones de las encías para evitar sangrados innecesarios o la pérdida de coágulo después de la intervención, ya que cabe mencionar que los procesos inflamatorios incrementan la actividad del sistema fibrinolítico.

Periodoncia.

Siempre que sea posible debe optarse por realizar procedimientos periodontales conservadores poniendo énfasis en mantener la salud de los tejidos gingivales, evitando en lo posible maniobras quirúrgicas gingivales u óseas. De ser necesario intervenir, hacerlo una vez que se han resuelto los problemas gingivales inflamatorios, intentando colgajos amplios, bien disecados y de espesor total, ya que lesionan menos los tejidos blandos que los abordajes superficiales. La eliminación de cálculo supragingival y las profilaxis pueden que no requieran terapia de sustitución, sin embargo, no



debe intentarse el sondeo, raspado y alisado radicular o los procedimientos correctivos a menos que el paciente hubiese sido preparado previamente.

Endodoncia.

Ante problemas pulpares irreversibles la primera opción de tratamientos debe ser el de conductos cuando sea posible en lugar de hacer extracciones. Cuando se prevea que el tratamiento de endodoncia pueda rebasar la unión cemento-dentina o se intente extraer una pulpa vital, el paciente debe recibir terapia de sustitución. Para controlar el sangrado por los conductos puede emplearse una punta de papel impregnada en adrenalina a 1:1,000.

Tratamientos no invasivos.

Prevención.

Las actividades preventivas debe ser prioritarias en los pacientes con enfermedad de Christmas por tanto debe someterse a un programa preventivo estricto. El control de la placa bacteriana será de enorme trascendencia en la vida de estos pacientes, ya que le evitara el desarrollo de lesiones cariosas cuyo tratamiento pudiera ameritar la sustitución del factor ausente o deficiente.¹⁹

Operatoria dental.

Puede llevarse a cabo cualquier tipo de procedimiento de operatoria odontológica, sin embargo, debe recordarse que de requerirse anestesia local, esta debe administrarse siempre bajo terapia de sustitución. Algunos procedimientos sencillos de esta técnica operatoria pueden hacerse sin



utilizar anestesia local ni terapia sustitutiva previa (restauraciones tipo I, III y V), recomendándose el uso de dique de hule sin el empleo de grapas.

El dique ayuda a prevenir laceraciones durante el tratamiento y evita el desarrollo de los hematomas producidos por la succión.¹⁹

Prótesis.

En el paciente con enfermedad de Christmas pueden diseñarse cualquier tipo de prótesis, debido a que tolera bien los aparatos removibles parciales o totales. Debe enfatizarse en la importancia del control de la placa dentobacteriana para evitar áreas en las que pudiera haber hemorragia gingival. Cuando se elaboren prótesis fijas las terminaciones del tallado de los dientes pilares debe ser de preferencia supragingival asegurándose el clínico de que el paciente pueda tener una excelente higiene oral. La toma de impresiones debe hacerse evitando que las cucharillas lesionen los tejidos blandos, para ello se recomienda rodear con cera la periferia de la misma.¹⁹

Administración de anestésicos locales.

Una punción para anestesia troncular debe considerarse como una fuerte agresión, por tanto no se deben administrar estos fármacos sin tener el paciente una preparación de terapia sustitutiva previa, ya que pudieran desarrollar hematomas de consideración. Las técnicas anestésicas de elección en estos pacientes son anestesia por infiltración, intraligamentaria y el uso de anestesia general. Algunos autores recomiendan el uso de la hipnosis como un buen recurso.¹⁹



Fármacos indicados y contraindicados en pacientes con enfermedad de Christmas.

Seguros	Inseguros
Paracetamol.	Ácido acetilsalicílico.
Oxicodona.	Heparina.
Propoxifeno.	Warfarina.
Pentazocina.	Fenilbutazona.
Metamizol.	Ketorolaco.
Clonixilato de lisina.	Nimesulide.
Etoricoxib.	
Ibuprofeno.	

Cuadro 5.6.-Farmacos que se pueden prescribir en pacientes con enfermedad de Christmas.^{7, 21, 22}



Medidas requeridas dependiendo la gravedad de la enfermedad.^{6, 9}

Enfermedad. de Christmas Tratamientos. odontológicos	Leve	Moderada	Grave
Anestesia infiltrativa	No requiere pretratamiento	No requiere pretratamiento	No requiere pretratamiento
Bloqueo alveolar inferior	No requiere pretratamiento	Factor IX antes del procedimiento	Factor IX antes del procedimiento
Pulido coronal	No requiere pretratamiento	Antifibrinolíticos	Factor IX antes del procedimiento
Alisado supragingival	No requiere pretratamiento	Factor IX +1gr ác. Tranexámico seguido de 1gr 3 días postratamiento	Factor IX +1gr ác. Tranexámico seguido de 1gr 3 días postratamiento
Alisado subgingival	1gr ác. Tranexámico antes del tratamiento, 1gr 24 hrs después	Factor IX antes del procedimiento	Factor IX antes del procedimiento
Endodoncia	No requiere pretratamiento	No requiere pretratamiento	Antifibrinolíticos
Cirugía endodóncica	Antifibrinolíticos	Factor IX antes del procedimiento	Factor IX antes del procedimiento
Absceso o inflamación	Factor IX antes del procedimiento	Factor IX antes del procedimiento	Factor IX antes del procedimiento



6. Urgencia.

En la consulta odontológica el cirujano dentista debe estar preparado ante la presencia de una urgencia. En este capítulo se hace mención de algunas técnicas y el uso de fármacos hemostáticos utilizados para detener la extravasación vascular

Hemostasia mediante materiales.

Los procedimientos hemostáticos. Comprenden desde actos físicos tan simples como la compresión hasta la posibilidad de utilizar materiales y fármacos específicos que favorecerán la hemostasia.²³

Sutura. Existen tres indicaciones respecto a la colocación de puntos de sutura después de una extracción dentaria:^{8, 23}

- Ser lo más atraumático posible.
- Colocar puntos de aproximación de los bordes para evitar que se remueva el material de hemostasia que se ha colocado en el interior del alvéolo, es recomendable utilizar aguja cilíndrica atraumática.
- Levantar un colgajo mucoperióstico por vestibular y eventualmente también por lingual con el fin de obtener un cierre primario.

Protectores de la herida. Muchos autores recomiendan estos protectores para os casos difíciles, pueden ser férulas de material acrílico o también cementos quirúrgicos (óxido de zinc y eugenol). Es importante que no rebasen la mucosa móvil y se retiran entre los siete y catorce días para asegurar que la hemostasia haya sido completada.^{6, 23}



Frío local. Es aconsejable colocar frío local de forma discontinua, cada 30 minutos durante las primeras 24 horas.²³

Utilización de fármacos.

De aplicación tópica.

Adrenalina al 1:1000. Útil para controlar el sangrado de capilares y arteriolas pero no para hemorragias importantes.²³

Astringentes. Existen dos tipos:

- Soluciones acuosas de sales de metales pesados: cloruro de aluminio, sulfato férrico, cloruro de zinc, sales de plata.
- Soluciones acuosas de sustancias naturales como el ácido tánico.

Todos ellos actúan desnaturalizando y precipitando las proteínas. Pueden provocar quemaduras de los tejidos blandos.²³



De administración sistémica.

Fármacos que actúan sobre la hemostasia primaria. No tiene ninguna aplicación ni terapéutica ni profiláctica en cualquier hemorragia orodental.

Nombre genérico	Nombre comercial	Actividad farmacológica
Aminaftona	Capilarema	Protector de la pared capilar con cierto efecto vasoconstrictor
Carbazocrom	Cromoxin	Disminuye la fragilidad capilar
Etamsilato	Dicinone, Hemo 141	Facilita la adhesión capilar

Cuadro5.8.-Fármacos que actúan sobre la hemostasia primaria.²³

Nombre genérico	Nombre comercial	Actividad farmacológica
Vitamina K	Vitamina K1 o Konakion Vitamina K3 o Kaergon	Tarda como mínimo 24 horas en normalizar el TP.
Protamina		Es el antagonista de la heparina (uso estrictamente hospitalario).

Cuadro 5.8.-Fármacos que actúan sobre la coagulación.^{1, 19,23}



Nombre genérico	Nombre comercial	Dosis
Acido aminocaproico (EACA)	ε Caproamin Fides, hemocaprol	Por vía sistémica 12-24g diarios en caso de hemorragias graves.
Acido tranexámico (AMCHA)	Amchafibrin, tranexámico Labaz	Dosis para hemorragias graves 3-6g diarios.

Cuadro 5.9.-Fármacos que actúan sobre la fibrinólisis. ^{1, 19, 23}

Celulosa regenerada Oxidada	Surgicel de J & Johnson	Tiene afinidad por la trombina y permite la formación de un coagulo artificial
Esponja de gelatina oxidada	Gelfoam de Up-John	Forma una trama con la fibrina para formar un coagulo
Colágena microfibrilar	Avitene de Avicón	Permite la captación de plaquetas, la agregación y sus reacciones (reabsorbible)
trombina tópica	Parke-Davis	Fibrinógeno en fibrina
Cera de hueso	Bone Wax W 180 Ethicon	Indicado cuando el origen de la hemorragia es óseo

Cuadro 5.10.-Procoagulantes tópicos. ^{1, 19 23}

Otros métodos.

- Electrocoagulación.
- Laser.



CONCLUSIONES.

Es importante conocer la fisiopatología de la enfermedad de Christmas, así como si existe alguna otra afección asociada a ésta, pues en base a esto sabremos los límites en cuanto a la prescripción farmacológica, evitando las interacciones medicamentosas.

El cirujano dentista debe comenzar a perder el miedo de manejar los tratamientos de forma interdisciplinaria, porque desafortunadamente los casos de urgencia están a la orden del día y es necesario estar preparados mediante actualizaciones sobre los avances médicos de la enfermedad así como en farmacología, para así poder resolver o minimizar los riesgos en el paciente con enfermedad de Christmas.

El cirujano dentista debe estar preparado con un botiquín el cual debe contener materiales y fármacos para cualquier emergencia como puede ser la hemorragia.

El solicitar exámenes de laboratorio nunca está de más por el contrario, es una forma de prevención y de aseguramiento tanto para el clínico como para el paciente, y de esta manera evitar cualquier eventualidad, como la hemorragia o infecciones virales.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Martínez Murillo C., *Hemostasia y Trombosis*. 2^a ed. Editorial Prado, 2008. capítulo 2, 3,13.
2. Castillo Gonzales D., *Hemofilia: aspectos históricos y genéticos*. Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter.2012; 28 (1): 37-46.
3. Vargas Ruiz Á. *La hemofilia congénita y las enfermedades crónicas del adulto*. Revista de hematología mex. 2012; 13(1):16-24.
4. C. Scully; J. Langdon; J. Evans. *Oral Diseases. Marathon of eponyms: 24Xmas (Christmas) disease*. 2012; 18:315-16.
5. García Chávez J., Majluf Cruz A. *Hemofilia*. Gaceta medica de México., 2013; 149:308-21.
6. Grandas Á. *Protocolo de manejo para pacientes con hemofilia*. 2009; 1-23.
7. Robinson P. *¿Es segura la cirugía en los pacientes con hemofilia?* Enfermería hospitalaria; 2006; 33-35.
8. Osorio Solís G. *Hematología principios generales*. 3^a ed. Editorial Mediterráneo. 2008; 37:531-42.



9. Quintero Parade E.; Sabater Recolons MM.; Chímenos kustner E.; López López J. *Hemostasia y tratamiento odontológico*. Avances en odontología. 2004; 20(5): 1-15.
10. Nuñez Gonzales I., Jidy Díaz M., Ávila Pérez J. *SIDA y hemofilia en Pediatría: a propósito de un caso*. Revista cubana de medicina tropical. 2003. 55(1):50-55.
11. Osorio Solís Guido. *Hematología principios generales*. 1^a ed. Editorial Mediterráneo, 2007; 3:61-62.
12. Gonzales Castro G. *Tratamiento odontológico en niños con trastornos de la hemostasia*. Revisión de la literatura y recomendaciones para la clínica. 2011; 30(64): 19-29.
13. Roberts HR., Monroe D.M., Oliver J.A., Chang Y.J., Hoffman M. *Concepts of blood coagulation*. Hemophilia, 1998; 4:331-34.
14. Martínez Murillo C. *Mecanismos de activación de la coagulación*. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.; 2006; 44(2):51-58.
15. Carrillo Esper R. Villaseñor Ovies P. *Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en anestesiología*. Revista mexicana de anestesiología. 2004 27 (4): 219-228.
16. Robbins *Patología Humana*. 8^a ed. España Editorial Elsevier. 2008; 4, 90-98.



17. Izaguirre Ávila R. *Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea*. Archivos de cardiología. 2005; 75 sup 1.3: 19-31.
18. Carrillo Esper R., Antigua Bretón Y. Y. Carrillo Córdoba J. R. *Modelo celular de la hemostasia y utilidad del factor VII recombinante activado en la práctica clínica*. Acta Médica Grupo Ángeles.2007; 5(1): 27-32.
19. Castellanos Suárez J. L. *Medicina en odontología manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas*. 2^a. ed. Editorial. El manual moderno. capitulo X.
20. Franco Rangel Ma. C. *Diagnostico y tratamiento de urgencias*. 3^a ed. Editorial. El manual moderno.33, 628-630.
21. Velázquez L. *Farmacología básica y clínica*. 18^a ed. Editorial Panamericana. 2008; 45:763-90.
22. Espinosa Meléndez M. T. *Trastornos de la hemostasia*. Farmacología y terapéutica en odontología.2012; 43:203-17.
23. Cosme Gay E; Leonardo Berini A. *Cirugía Bucal*. 1^a ed. Editorial. Ergón. 1999; 83-106.