



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HEMOFILIA. ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO
ODONTOLÓGICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

MARÍA CASANDRA SALOME RUIZ

TUTORA: Mtra. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA

MÉXICO, Cd. Mx.

2018



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.

Al llegar a este instante hago un recuento de todo el camino transcurrido, el estrés, el cansancio, las desveladas, el ir descubriendo poco a poco todo este mundo de la odontología en donde cada paso ha sido una enseñanza y al final del día una gran satisfacción.

Agradezco infinitamente el poder llegar a este momento, el inicio de algo más grande. Sin embargo, no llego sola.

Esto es tuyo mami porque has estado todo el tiempo aquí, porque mis desvelos han sido tuyos, mi preocupación ha sido tuya y mis alegrías sé que también lo son. Porque siempre has tenido una palabra de aliento y un abrazo que no me permiten rendirme. Juntas hemos llegado hasta aquí. ¡Gracias!

A ti pa' que siempre me esperas para cenar, que me aconsejas cuando mi mente anda aturdida. Gracias por todo tu apoyo, por darme la oportunidad de continuar y nunca dejarme sola.

Denisse, Perla, Chayo... han sido parte de esto, gracias por confiar en mí y darme aliento, por estar ahí cuando las he necesitado, por todo su apoyo en todo este trayecto y por ser mis compañeras de vida.

Andrés, has estado en todo mi camino desde que la meta era entrar, has visto mis caídas y mis logros. Me has ayudado a continuar y ¡mira! hasta mi inspiración para esta tesina. Muchas gracias por todo lo que has hecho por mí y por caminar a mi lado.

A los Sergio's porque han sido parte de este caminar. Aquí tuve la fortuna de conocerlos y compartir tiempo y experiencias. ¡Serch, Aneris, Gris y Pedrin! Gracias amigos por tantas anécdotas, hay mucho que recordar y por lo cual sonreír.

Agradezco a la Mtra. Rosa Isela Lupercio Luna por su ayuda y tiempo dedicados para la realización de este trabajo. Por sus consejos y todo el aprendizaje que me deja no solo en esto último, si no desde mi segundo año de carrera en donde tuve la oportunidad de tenerla como profesora. Mis respetos y admiración para usted.

Gracias a la Doctora Lila Areli Domínguez Sandoval y la Doctora María Luisa Cervantes Espinosa por guiarme en este último proceso y ayudarme a pulir los detalles.

Gracias a cada uno de mis profesores por tanta enseñanzas y a todas aquellas personas que confiaron en mí en todo el proceso.

Agradezco infinitamente a la UNAM por darme todo, por ayudarme a ser quién quiero ser.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	7
CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	8
1.1 Datos epidemiológicos.....	13
1.2 Cascada de la coagulación.....	15
1.3 Estructura y función de los factores VIII,IX y XI.....	23
1.4 Patrón de herencia Mendeliano.....	25
CAPÍTULO 2 CLASIFICACIÓN DE LA HEMOFILIA.....	28
2.1 Cuadro clínico.....	29
CAPÍTULO 3 AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO.....	34
CAPÍTULO 4 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.....	40
4.1 Enfermedad de Von Willebrand.....	40
4.2 Telangectasia hemorrágica o enfermedad de Redu-Osler.....	40
4.3 Púrpura trombocitopénica idiopática.....	41
4.4 Uso de anticoagulantes y antiagregantes orales.....	42
CAPÍTULO 5 DIAGNÓSTICO.....	43
5.1 Diagnóstico molecular.....	44
CAPÍTULO 6 TRATAMIENTO.....	46
6.1 Profilaxis.....	52
6.2 Inhibidores de factor.....	53
6.3 Terapia génica.....	53

CAPÍTULO 7 MANEJO ODONTOLÓGICO	55
7.1 Prevención.....	56
7.2 Medidas hemostáticas locales y agentes antifibrinolíticos.....	57
7.2.1 Compresión.....	57
7.2.2 Sutura.....	58
7.2.3 Sulfato férrico.....	58
7.2.4 Sulfato de calcio.....	59
7.2.5 Esponjas a base de gelatina.....	60
7.2.6 Gasa de celulosa oxidada.....	60
7.2.7 Torundas de algodón impregnadas con vasoconstrictor.....	61
7.2.8 Cloruro de aluminio.....	62
7.2.9 Agentes a base de colágeno.....	63
7.2.10 Ácido tranexámico.....	64
7.2.11 Ácido épsilon amino caproico.....	64
7.2.12 Subsalicilato de bismuto.....	65
7.2.13 Desmopresina.....	65
 CAPÍTULO 8 PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	67
 CONCLUSIONES.....	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72



INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito.

La hemofilia A y B se deben a un defecto en el factor VIII y IX de la coagulación simultáneamente; ambas presentan un patrón de herencia ligado al cromosoma X recesivo y su cuadro clínico dependerá de la severidad de la enfermedad, la cuál puede ser leve, moderada o severa dependiendo del nivel de factor que se encuentre en sangre.

La hemofilia C se debe a un defecto en el factor XI de la coagulación; es muy impredecible ya que puede presentar un patrón de herencia autosómico dominante o autosómico recesivo y la gravedad de la enfermedad se correlaciona muy poco con la actividad de la coagulación.

El manejo odontológico en pacientes con hemofilia constituye un desafío para la mayoría de los dentistas. Esto se debe a una falta de experiencia, ya que es poco común que los pacientes hemofílicos se presenten a la consulta dental de manera rutinaria. Sin embargo, es importante conocer la enfermedad debido a que existe un porcentaje de los pacientes con hemofilia leve que han sido diagnosticados después de un episodio severo de sangrado oral. Así mismo es importante estar informados acerca de los tratamientos que se pueden llevar a cabo en el consultorio dental y en qué momento lo ideal es tener un control hospitalario.



Los pacientes hemofílicos a menudo enfrentan dificultades para acceder a la atención primaria en un consultorio privado, siendo remitidos inmediatamente a nivel hospitalario. Existen diferentes alternativas al realizar los tratamientos dentales que requiera el paciente, las cuales nos ayudan a controlar el sangrado y así disminuir el uso de la terapia de reemplazo.

Por lo que en esta revisión de la literatura se mencionan algunas opciones para el manejo de hemorragias en el consultorio dental desde la compresión y la sutura hasta medidas más específicas como el uso de desmopresina y agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.



OBJETIVO

Describir el tratamiento y manejo odontológico en pacientes hemofílicos, así como mencionar las maniobras más efectivas en cuanto al manejo de hemorragias en odontología.



CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las primeras descripciones de un defecto en la coagulación son muy antiguas, Hipócrates (460 a.C.), señalaba como causa el enfriamiento de la sangre fuera del cuerpo.¹ Se creía que la sangre al estar alejada del corazón y en contacto con el aire perdía su calor innato hasta volverse espesa. Ésta idea sobre la coagulación permaneció durante varios siglos, hasta llegar al descubrimiento de cada factor de coagulación.

En cuanto a los primeros indicios que hacen referencia a un defecto en la coagulación de la sangre, podemos mencionar el Talmud de Babilonia, en el siglo II d.C., éste indicaba que “si una mujer había perdido a sus dos primeros hijos después de la circuncisión, ésta quedaba exenta de la obligación de circuncidar al tercer hijo.”¹ Así mismo, el rabino Simon ben Gamaliel prohibió a un niño ser circuncidado porque el hijo de las tres hermanas mayores de su madre habían muerto después de la circuncisión.²

En el siglo X, Albucacis realizó descripciones de hombres que murieron desangrados por heridas superficiales. Dos siglos después, Maimónides aplicó las reglas de un rabino judío (parecidas al Talmud de Babilonia) en favor de los hijos de una mujer casada dos veces.

Las primeras descripciones modernas de hemofilia aparecieron muchos siglos después, cuando, en 1803 John Conrad Otto, hizo descripciones de familias en las cuales los varones sufrieron sangrados post traumáticos y notó que aunque sólo los hombres mostraban los síntomas, el trastorno era transmitido por mujeres no afectadas.¹



El primer análisis de un árbol genealógico de hemofilia fue publicado por Hay en 1813, esto fue seguido por un análisis de Osler (1855), Pratt (1908), Koller y su grupo (1954) y McKusick y Rapaport (1962).²

La primera descripción de la genética de la hemofilia fue publicada en 1820 por Nasse y culminó en la Ley de Nasse, que establece que la hemofilia se transmite por completo de las hembras no afectadas a sus hijos. Este documento provocó más debate científico, con publicaciones de Grandidier (1855), Legg (1872) e Immermann (1879). En 1890, Koning describió por primera vez el vínculo entre la hemofilia y el desarrollo de enfermedades articulares.²

A partir de aquí comienzan a utilizarse diversos términos para referirse a la enfermedad, como idiosincrasia hemorrágica, hematofilia, enfermedad hemorrágica hereditaria y diátesis hemorrágica. El término hemofilia (“afinidad por la sangre”) aparece en “El tratado de Hopff” de 1828.¹

La hemofilia a menudo ha sido llamada “la enfermedad de los reyes” o “la enfermedad real”, ya que varios miembros de la familia real europea se vieron afectados por este trastorno. La Reina Victoria de Inglaterra (1837-1901), era portadora de hemofilia y se la transmitió a su hijo Leopoldo, el cual murió de una hemorragia cerebral a los 31 años de edad.¹ Dos de sus hijas también demostraron ser portadoras, transmitiendo el desorden a tres de sus nietos y seis de sus bisnietos.³

El caso más relevante de la “enfermedad real” fue el de Tsarevich Alexei, hijo del Zar Ruso Nicolás II y Alexandra. El zar, como cabeza de la Iglesia y líder del pueblo, debía estar libre de cualquier defecto físico, por lo que la hemofilia de Tsarevich estaba oculta. La familia se retiró a un mayor aislamiento y fue dominada cada vez más por la aflicción del joven

heredero. En el verano de 1907, Nicolás y Alexandra conocieron a Anna Vyrubova, una chica de poca importancia pero que tenía una atracción especial por Alexandra y que compartía una fe común, y en particular una fe en un hombre santo, el stare, el sacerdote de campo que ya había sido visitante ocasional del Palacio Imperial durante 2 años: Rasputín.³

Rasputín se convirtió en el médico de Tsarevich, se cree que controlaba sus episodios de sangrado por medio de hipnotismo.

La hemofilia en la familia real fue estudiada por Bulloch y Fildes quienes trazaron la propagación del gen mutante y realizaron un árbol genealógico.² Figura 1

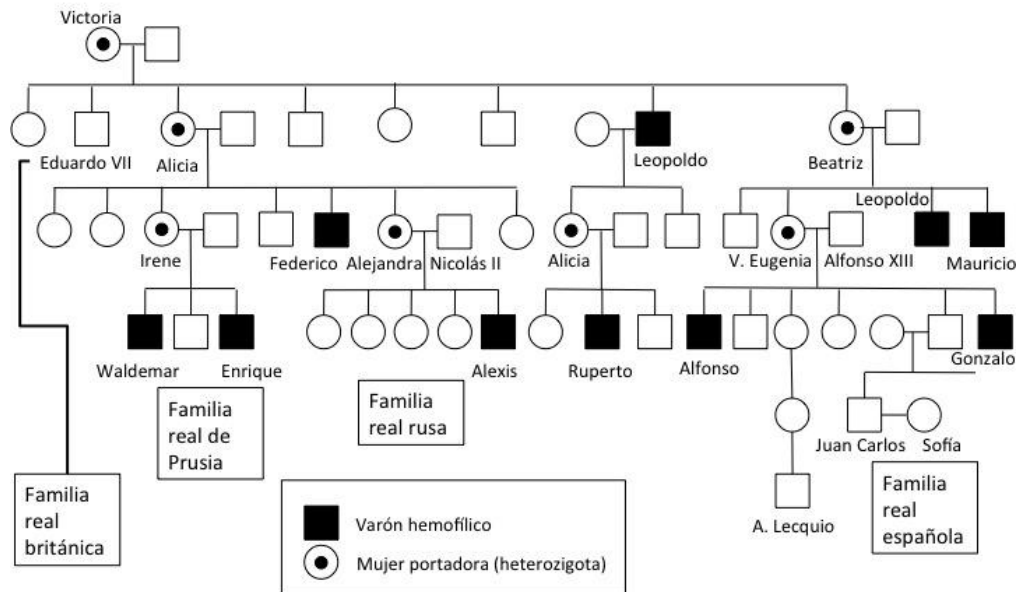


Figura 1. Árbol genealógico resumido, mostrando la hemofilia en las familias reales europeas.⁴

El tema fue cada vez más estudiado y fue conociéndose cada vez más la causa de dicha enfermedad. En 1893, Wright fue el primero en documentar el tiempo de coagulación prolongado de la sangre hemofílica en un tubo capilar.¹



En 1911, Addis investigó varios factores sanguíneos y tisulares, como fibrinógeno, trombina, antitrombina, calcio trombocinasa y protrombina; su principal conclusión fue que la protrombina en la sangre hemofílica era defectuosa.

En años posteriores comienzan a publicarse un gran número de artículos haciendo referencia a una sustancia “promotora de la coagulación”², la cual reducía los tiempos de coagulación de la sangre hemofílica a valores normales. Ésta sustancia fue llamada inicialmente “sustancia de globulina”, siendo especificada después como “globulina anti hemofílica”.^{1,2}

En 1935, Quick et al. demuestran que el contenido de protrombina en plasma hemofílico es normal. Esto es confirmado por Brinkhouse en 1939, en donde además demuestra que la tasa de protrombina muestra un retraso.

Arthur Patek encontró en 1936 que al agregar plasma normal al plasma de un enfermo con hemofilia, se corregía el tiempo de coagulación y sugirió que la fracción cruda del plasma normal contiene un principio al que llamó “factor antihemofílico”²

En 1947 en Buenos Aires, Alfredo Pavlovsky comunicó que el tiempo de coagulación de la sangre de un hemofílico se abreviaba al agregar sangre de otro hemofílico y que la transfusión de plasma de ciertos enfermos con hemofilia también abreviaba el tiempo de coagulación de otro hemofílico, con lo que se postuló la existencia de dos tipos de esta enfermedad. Así en 1952 Paul Aggeler e Irving Shulman en Inglaterra postularon la existencia de otro factor, al que llamaron componente tromboplastínico del plasma, y que para algunos fue la tromboplastina del plasma.⁵



El concepto de tromboplastina plasmática se amplió al descubrir la interacción de los fosfolípidos de las plaquetas, el calcio y los factores VIII y IX de la coagulación como un proceso que genera trombina.

La imposibilidad para generar esta tromboplastina del plasma se identificó como causa de la hemofilia.⁵

El mismo año, Rosemary Biggs, Stuart Douglas y Robert McFarlane 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 lo padecía (Stephen Christmas). A este nuevo factor descubierto se le llamó también factor de Christmas y posteriormente le correspondió el número IX.⁵

Con el descubrimiento de los dos tipos de hemofilia ligada al sexo, se propuso el nombre de “hemofilia A” para la hemofilia más común y “hemofilia B” para el tipo menos común asociado con la deficiencia de factor IX.²

Robert Rosenthal descubrió una tercera clase de hemofilia en 1953 que, a diferencia de las anteriormente mencionadas, afectaba a dos mujeres y un varón de una familia. Atribuyó la enfermedad a la falta de un factor al que llamó “antecedente tromboplastínico del plasma”. A la enfermedad la llamó Hemofilia C y varios años después a este factor se le asignó el número XI.⁵



1.1 Datos epidemiológicos

En México se cuenta con un registro de 6,022 personas con algún trastorno congénito de la coagulación como hemofilia, Enfermedad de von Willebrand o deficiencias de otros factores de la coagulación. Estos datos se encuentran agrupados en el Registro Nacional de Personas con Hemofilia que ha sido desarrollado por un grupo de expertos médicos y pacientes y es el único instrumento epidemiológico que existe en el país para contabilizar a pacientes de todos los estados de México, de todas las instituciones y de todas las edades.⁶

Esta información fue actualizada el 22 de Mayo de 2017 por la Federación de Hemofilia de la República Mexicana.

La prevalencia de hemofilia A es de uno entre 5000 recién nacidos vivos y la hemofilia B afecta a uno de 30 000 hombres recién nacidos vivos; proporción que se mantiene en todas las razas.⁷ Figura 2

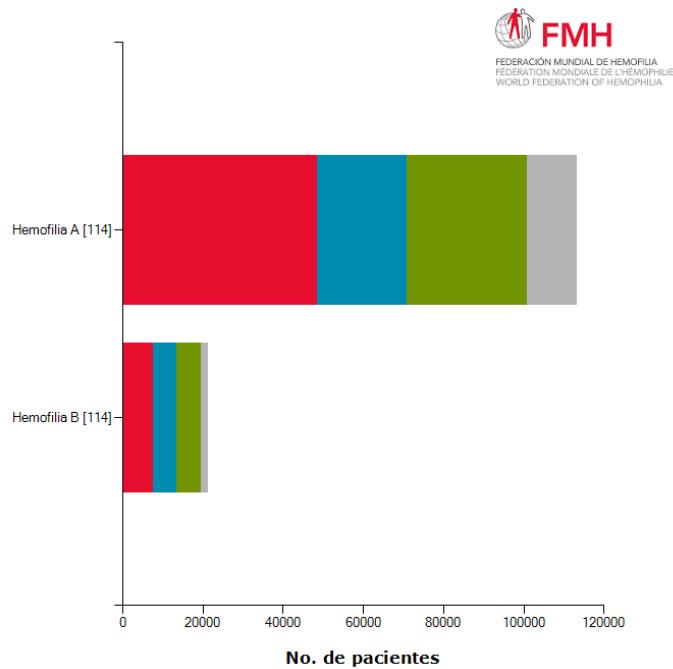


Figura 2 Prevalencia de pacientes con hemofilia, según su gravedad, a nivel mundial



La Federación Mundial de Hemofilia cuenta con diversas estadísticas por continente y país, sin embargo estos datos son un aproximado a la realidad. Figura 3

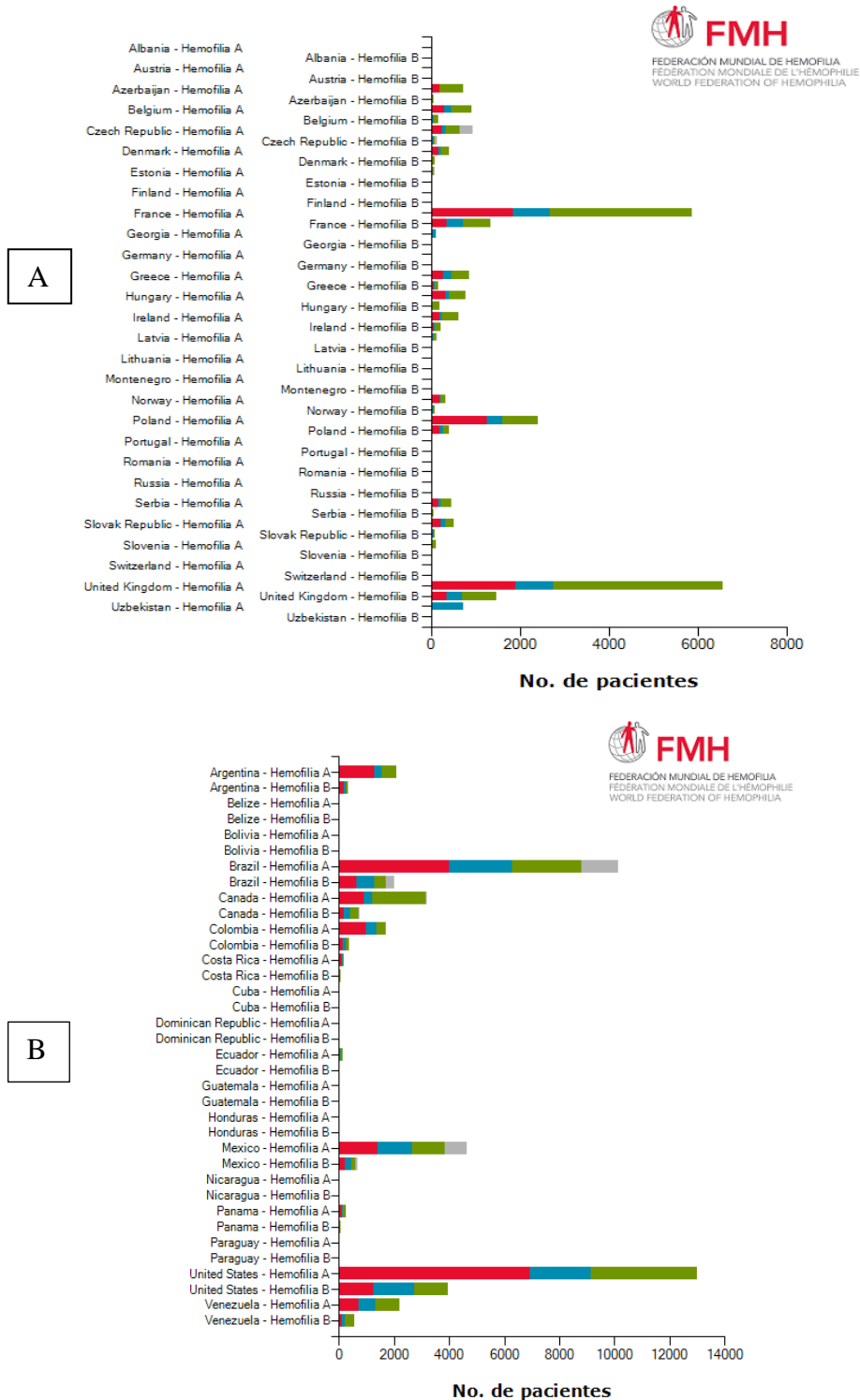


Figura 3 Prevalencia de pacientes con hemofilia, según su gravedad A) en Europa B) en América.



La prevalencia de hemofilia C es de hasta 8% en la población judía asquenazi. Tiene una frecuencia menor en otros grupos étnicos, y su prevalencia se estima en uno por un millón de personas en general.⁸

1.2 Cascada de la coagulación

El modelo clásico de la coagulación fue descrito en 1964 por Davie y Ratnoff como dos secuencias de reacciones lineales e independientes entre sí, que culminaban en una vía final común con la activación del factor X. De acuerdo con este modelo, la activación de cualquiera de las dos vías resultaba en la producción de grandes cantidades de trombina y la subsecuente formación de fibrina.⁹

Los mecanismos de coagulación inician mediante circunstancias como: un traumatismo en la pared vascular y tejidos adyacentes, un traumatismo de la sangre o un contacto de la sangre con las células endoteliales dañadas o con el colágeno y otros elementos situados fuera del vaso sanguíneo.

En cada caso, esto conduce a la formación del activador de la protrombina, el cual convierte a la protrombina en trombina y favorece las fases siguientes de la coagulación.

El activador de la protrombina se forma de dos maneras, que interactúan entre sí: la vía extrínseca, que inicia con el traumatismo de la pared vascular y de los tejidos circundantes y la vía intrínseca, que inicia en la sangre. En ambas vías los factores de la coagulación, que son en su mayoría enzimas proteolíticas, al activarse causan las sucesivas



reacciones en cascada del proceso de coagulación.

La mayoría de estos factores se designan con números romanos y para indicar su forma activa se añade la letra “a” después del número romano (tabla 1).¹⁰

Factor de coagulación	Sinónimo
Fibrinógeno	Factor I
Protrombina	Factor II
Factor tisular	Factor III, tromboplastina tisular
Calcio	Factor IV
Factor V	Proacelerina: factor lábil; AC-globulina (AC-G)
Factor VII	Acelerador de la conversión de la protrombina sérica (SPCS); proconvertina, factor estable.
Factor VIII	Factor antihemofílico (AHF); globulina antihemofílica (AHG); factor antihemofílico A.
Factor IX	Componente tromboplastínico del plasma (PTC); factor de Christmas; factor antihemofílico B.
Factor X	Factor de Stuart; factor de Stuart-Prower
Factor XI	Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA); factor antihemofílico C
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina
Precalicroína	Factor de Fletcher)
Cininógeno de masa molecular alta	Factor de Fitzgerald; CAPM (cininógeno de alto peso molecular)

Tabla 1 Factores de coagulación en sangre y sus sinónimos.

La vía extrínseca de la coagulación inicia con un traumatismo en la pared vascular o en los tejidos extravasculares que entran en contacto con la sangre y ocurre lo siguiente:

- Liberación del factor tisular. Este factor se compone por lo general de fosfolípidos procedentes de las membranas del tejido más un complejo lipoproteico que funciona principalmente como una enzima proteolítica.¹⁰
- Activación del factor X. El factor tisular se une estrechamente al factor VII y en presencia de iones calcio ejerce una acción enzimática sobre el factor X para formar el factor Xa.
- Efecto de Xa sobre la formación del activador de la protrombina. El factor Xa se une con fosfolípidos tisulares y con el factor V para formar el complejo llamado “activador de la protrombina”, el cual, en presencia de calcio divide a la protrombina en trombina. Al principio el factor V está inactivo, pero al iniciarse la formación de trombina éste queda activo. Esta activación se vuelve un acelerador de la activación de la protrombina. Es decir, hay un efecto de retroalimentación positiva de la trombina, que actúa mediante el factor V para acelerar todo el proceso una vez que inicia (figura 4).¹⁰

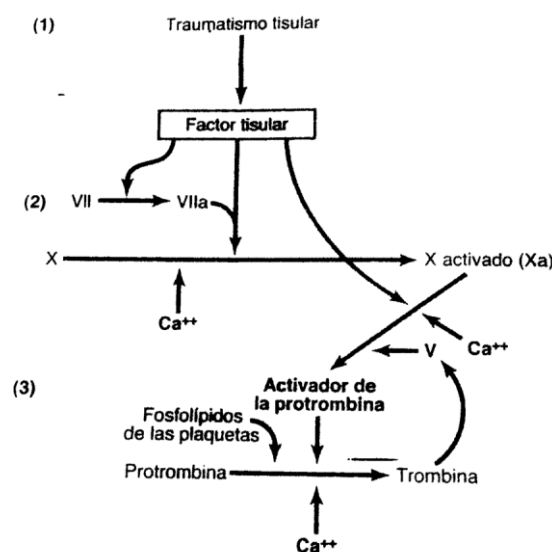


Figura 4 Vía extrínseca para la iniciación de la coagulación sanguínea.



La vía intrínseca inicia con el traumatismo de la sangre o la exposición de la sangre al colágeno a partir de una pared vascular dañada y continúa con diversas reacciones:

- El traumatismo sanguíneo altera el factor XII activándolo y a las plaquetas liberando el factor plaquetario 3.
- El factor XIIa actúa sobre el factor XI activándolo. Esta acción requiere cininógeno de alto peso molecular y se acelera con precalicreína.
- El factor XIa activa al factor IX
- El factor IXa actúa junto con el factor VIII, los fosfolípidos plaquetarios y el factor 3 de las plaquetas traumatizadas para activar el factor X. Cuando el factor VIII o las plaquetas escasean, este paso es deficiente.
- Al igual que en la vía extrínseca, el factor Xa se combina con el factor V y la plaqueta o fosfolípidos del tejido para formar el complejo llamado activador de la protrombina. El activador de la protrombina inicia a su vez la división de la protrombina en trombina.¹¹ Figura 3

La coagulación se produce a través de las dos vías simultáneamente.⁹ Esta división en vía intrínseca y extrínseca permite realizar análisis en laboratorios clínicos de la función de los diferentes factores de coagulación, como son:

Tiempo de protrombina (TP): evalúa la función de las proteínas de la vía extrínseca (factores VII, X, V, II y fibrinógeno). Se añaden factor tisular, fosfolípidos y calcio al plasma, y se registra el tiempo necesario para que se forme un coágulo de fibrina (figura 5).¹⁰

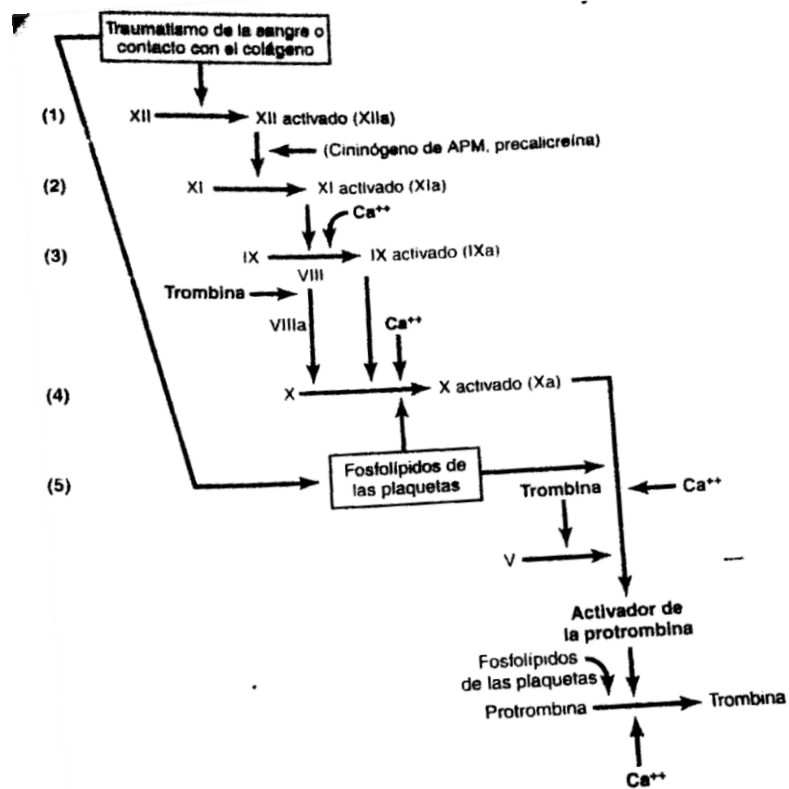


Figura 5 Vía extrínseca de la coagulación.

Tiempo de tromboplastina parcial (TTP): valora la función de las proteínas de la vía intrínseca (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno). En esta prueba la coagulación del plasma se inicia añadiendo partículas con carga negativa que activan el factor XII junto con fosfolípidos y calcio, y se mide el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo de fibrina.¹¹

Hoy en día existe una nueva teoría, conocida como modelo celular de la coagulación, el cual fue desarrollado por Maureane Hoffman en el 2003.

Este modelo celular reemplaza la tradicional hipótesis de las cascadas y enfatiza en las células como elementos esenciales capaces de dirigir el proceso hemostático, mediante la interacción de superficies celulares, factor tisular y factor VII, en tres fases simultáneas: iniciación, amplificación y propagación (figura 6).⁹

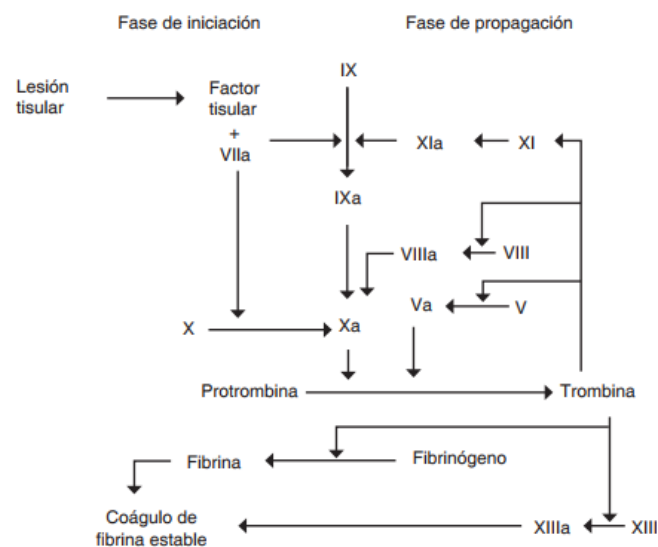


Figura 6 Modelo celular de la coagulación.

La primera fase de iniciación ocurre en las células portadoras de factor tisular (subendotelial); en la fase de amplificación el sistema se prepara para la producción a gran escala de trombina y finalmente la tercera fase llamada propagación, ocurre en la superficie plaquetaria y resulta en la producción de grandes cantidades de trombina.⁹



Fase de iniciación: El factor VIIa y el factor tisular son elementos esenciales en el inicio de los procesos de hemostasia. El factor VII circula en la sangre predominantemente como molécula inactiva y sus funciones a las concentraciones fisiológicas son virtualmente nulas en ausencia de su cofactor. El factor tisular no está en contacto con elementos de la sangre; la célula que alberga este receptor (fibroblasto, miocito, célula mono nuclear, macrófago) se encuentra fuera del sistema vascular hasta que existe pérdida de la integridad del mismo. La interacción entre el factor tisular y el factor VIIa es el proceso fundamental en la iniciación de la coagulación. El complejo FVIIa/FT activa a los factores X y IX, y el factor Xa formado es capaz de generar pequeñas cantidades de trombina de manera local.⁹

Fase de amplificación: esta fase es dependiente de la presencia de membranas plaquetarias activadas y de la interacción de estas con los factores de la coagulación, especialmente con las cantidades limitadas de trombina que se generan en la vecindad de la célula portadora de factor tisular. Las plaquetas se activan y degranulan al tiempo que se adhieren y agregan formando un tapón en el vaso dañado.

Aunque es insuficiente para la formación de un coágulo, la pequeña cantidad de trombina producida por la vía VIIa/FT, durante la fase de iniciación, es esencial para amplificar el proceso. La trombina es un ávido reclutador de plaquetas y retroalimenta de manera positiva al sistema al poseer la capacidad de activar a los factores V, VIII y XI. La fase de propagación también se caracteriza por la activación del sistema de retroalimentación negativa a través de los anticoagulantes naturales: VIFT, antitrombina III y proteína C, cuya función es importante en regular los procesos pro-coagulantes. Finalmente el complejo IXa/VIIIa se ensambla en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de



factor X; parte de este complejo se ensambla en la célula portadora de factor tisular y puede difundir a la superficie plaquetaria dada su resistencia relativa a los efectos de anticoagulantes naturales.

Fase de propagación: Grandes cantidades de trombina se producen durante esta fase resultando en la escisión proteolítica del fibrinógeno y formación de monómeros de fibrina que se polimerizan para consolidar el inestable coágulo inicial de plaquetas en un firme coágulo organizado de fibrina. La trombina a su vez activa al factor XIII y al IFAT con efectos positivos adicionales en la estabilidad del coágulo y en la resistencia a los efectos de la plasmina.⁹



1.3 Estructura y función de los factores VIII, IX y XI

El gen que codifica al factor VIII se localiza en la banda distal del cromosoma X, específicamente en la porción Xq28. Este gen tiene una longitud de 186 kilobases y consta de 26 exones, el cual codifica un ARN mensajero de 9 KB que sintetiza al factor VIII. El factor VIII está formado por 2332 aminoácidos. Los principales sitios de síntesis del factor VIII son el hígado, el riñón, el bazo y el endotelio de los vasos sanguíneos. El factor VIII es indispensable para la activación del complejo tenasa por parte de la vía intrínseca de la cascada de la coagulación, así como en el modelo celular de la coagulación, ya que tiene una participación importante en la fase de propagación. Esto explica por qué un paciente con hemofilia A es incapaz de producir cantidades suficientes de factor Xa que puedan sobrepasar la vía del inhibidor del factor tisular.

El gen que codifica al factor IX de la coagulación se encuentra localizado en la banda distal del cromosoma X, específicamente en la porción Xq27. Este gen tiene una longitud de 38 Kb y consta de ocho exones y codifica un ARN mensajero de kb que sintetiza el factor IX en forma de una proteína de 415 aminoácidos. El factor IX está presente en la circulación en una concentración de 4-5 µg/mL con un tiempo de vida media de aproximadamente 18-24 horas. Una variación de 3 veces en la actividad del factor IX en el plasma, es normal. Es una molécula más pequeña que la albúmina y se distribuye fácilmente al espacio extravascular e intravascular.¹²



La unión y activación bioquímica del factor VIII con el factor IX se lleva a cabo en la superficie de las membranas celulares. A su vez, el factor IX es activado durante la fase de iniciación del modelo celular por el complejo factor tisular-factor VIIa y por el factor XIa en la fase de propagación. En la hemofilia B no se pueden producir cantidades suficientes del factor Xa, por la deficiencia del FIX.⁸

Las alteraciones cromosómicas son, generalmente, mutaciones puntuales en 46% de los casos, rearrreglos (inversiones) en 42%, deleciones en 8%, y mutaciones no identificadas en 4%. La principal mutación causante de la hemofilia A severa, es la inversión del intrón 22 que conduce a la formación de una proteína inestable. Otra inversión descrita es la del intrón 1 que origina aproximadamente el 1,5-5 % de los casos de hemofilia A severa en poblaciones caucásicas. El 50 % de las mutaciones en la hemofilia B se localizan en el exón 8.¹²

El factor XI de la coagulación es una glicoproteína de 160 kDa sintetizada principalmente en hepatocitos y secretada a la circulación como zimógeno. En la cascada de la coagulación, FXI activado juega un papel fundamental en la activación del FIX, un paso clave para la generación de trombina en el sitio de la lesión.¹²

El gen que codifica al FXI se encuentra localizado en el cromosoma 4q35.2.

Dos mutaciones representan >90% de los alelos anormales en judíos. La mutación de Glu 1 17Stop (Tipo II) y la mutación Phe283 Leu (Tipo III). La mutación de tipo II también se encuentra en iraquíes, sefaradíes, norteafricanos y otros judíos de Oriente Medio. La mutación de tipo III parece ser de origen europeo. Se han identificado más de 200 mutaciones del gen FXI.¹²

1.4 Patrón de herencia Mendeliano

El tipo de herencia de la hemofilia A y B sigue las leyes mendelianas y se considera que es recesiva ligada al cromosoma X.

Los patrones de herencia de estas familias son típicos y se identifican porque las mujeres heterocigotas (portadoras del gen) son clínicamente sanas, pero transmiten la enfermedad a sus hijos varones; en teoría, a 50% de ellos. El padre no puede transmitir la enfermedad a sus hijos varones, porque heredan el cromosoma Y de él; en cambio, todas sus hijas serán portadoras, heterocigotas sanas, dado que heredan siempre el cromosoma X paterno.³ Figura 7

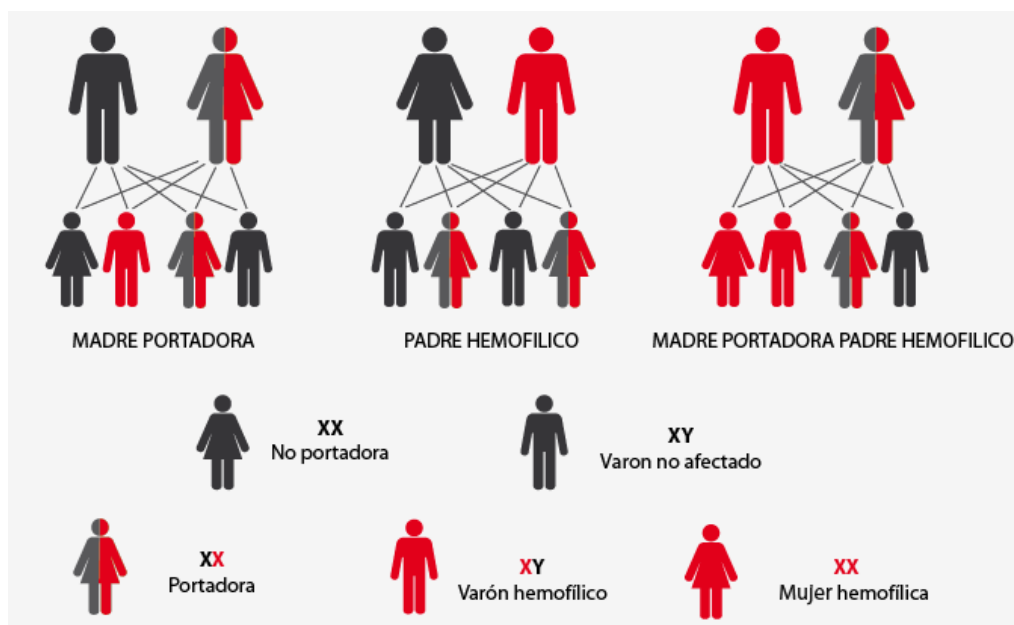


Figura 7 Patrón de herencia de la hemofilia A y B. ¹⁴

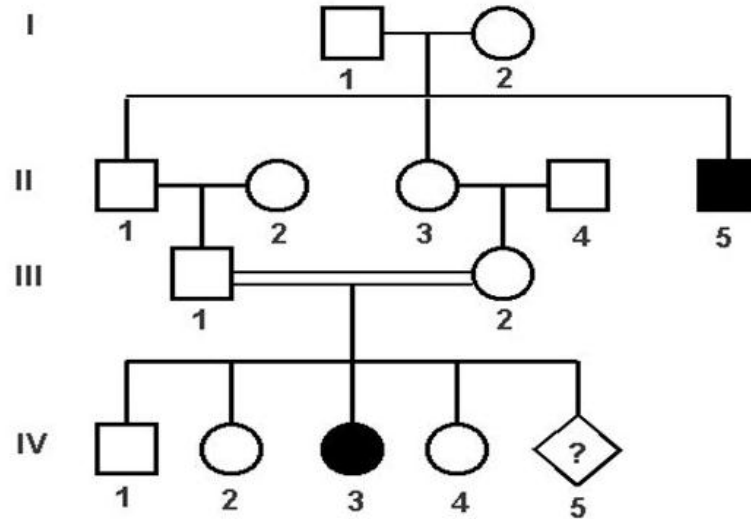


La mujer portadora de un gen recesivo ligado al cromosoma X es clínicamente sana; sin embargo, debido al mecanismo de lionización, por puro azar, la proporción de células en que se inactiva el cromosoma X normal puede apartarse de forma considerable del 50% esperado y ser mayor que el de las células en que el X inactivado tiene el gen mutado. Cuando así sucede, la mujer portadora puede manifestar los síntomas.¹³

La hemofilia C es un trastorno autosómico recesivo en pacientes judíos, sin embargo, la estructura de FIX dimérica podría permitir que el producto de un único alelo mutante ejerza un efecto negativo sobre el producto de un alelo normal. Esto puede ocurrir si una subunidad mutante forma un dímero con una subunidad normal y el heterodímero resultante no puede secretarse. Tal efecto “dominante negativo” se ha demostrado para las mutaciones FIX Ser225Phe, Cys398Tyr, Gly400Val y Trp569Ser y puede dar cuenta de familias en las que la deficiencia severa a moderada de FXI se transmite como rasgo dominante.¹⁵ Figura 8



A



B

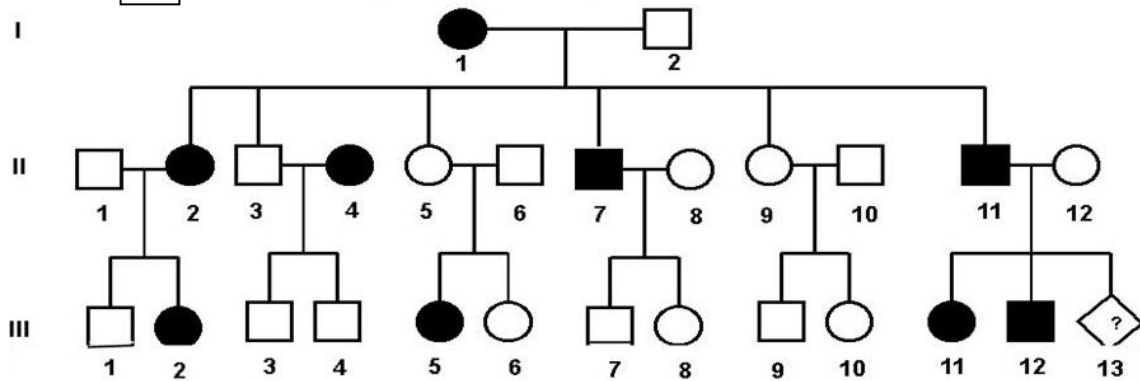


Figura 8 A) Patrón de herencia autosómico recesivo.
B) Patrón de herencia autosómico dominante.¹⁶



CAPÍTULO 2

CLASIFICACIÓN DE LA HEMOFILIA

La hemofilia A y B se clasifican, según el Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional sobre la Trombosis y la Hemostasia, dependiendo del porcentaje de actividad del factor en plasma, en: ⁷

- | | | |
|--------------------|-------|--------------------|
| • Leve | 6-40% | (>0.05-0.40 UI/dl) |
| • Moderada | 1-5% | (0.01-0.05 UI/dl) |
| • Grave | 1% | (<0.01 UI/dl) |
| • Valores normales | | (.50 a 1.50 UI/dL) |

La hemofilia C se ha dividido en¹⁵:

- | | |
|---|-------------------|
| • Deficiencia severa (homocigota) | < 0.20 UI/dl |
| • Deficiencia leve o parcial (heterocigota) | >0.20-0.40 UI/dl |
| • Valores normales | 0.65 a 1.30 UI/dL |

2.1 Cuadro clínico

La hemofilia A y B presentan el mismo cuadro clínico, éste dependerá de la severidad de la enfermedad que presente el paciente (tabla 2).⁷

Grave	Sangrado espontáneo en articulaciones y músculos; sangrado después de lesiones, accidentes y procedimientos quirúrgicos.
Moderada	Sangrado en articulaciones y músculos después de traumatismos menores; sangrado excesivo después de procedimientos quirúrgicos y extracciones dentales.
Leve	No ocurre sangrado espontáneo; sangrado después de procedimientos quirúrgicos, extracciones dentales y accidentes.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en pacientes con hemofilia A y B.

Entre las manifestaciones hemorrágicas, se pueden presentar:

- Epistaxis

Hemorragia o sangrado nasal.

Es muy común hemofilia ya sea leve, moderada o severa. No es frecuente en hemofilia C.¹⁶ Figura 9



Figura 9 Epistaxis.¹⁷

- Hemartrosis

Enfermedad articular debida a episodios hemorrágicos intra-articulares, la cual constituye la causa principal de morbilidad en los pacientes con hemofilia grave, tiene un gran impacto sobre su calidad de vida.¹⁶

Figura 10



Figura 10 Hemartrosis de rodilla.¹⁸

- Hemartrosis aguda

Episodio de instauración rápida de pérdida de movilidad, comparada con la existente, previamente asociada a una combinación de dolor o situación inusual en la articulación, inflamación y alteración funcional. Por orden de frecuencia, la rodilla, el codo y el tobillo son las articulaciones más afectadas.¹⁶

Figura 11



Figura 11 Hemartrosis aguda de codo.¹⁹

- Hematomas musculares

Se presentan en el 10-25% de los sangrados en el paciente con hemofilia. En casos de hemofilia grave pueden ser espontáneos, y en hemofilia moderada o leve se deben a traumatismos.¹⁶

Figura 12



Figura 12 Hematoma muscular.²⁰

- Hematuria

Presencia de sangre en la orina. Es el tercer tipo de sangrado más frecuente en pacientes con hemofilia grave. La mayoría de los episodios ocurren sin trauma, son de corta duración y ceden espontáneamente con el reposo, en ocasiones la formación de coágulos puede provocar una obstrucción uretral y desencadenar un cólico nefrítico.¹⁶ Figura 13



Figura 13 Hematuria.²¹

- Hemorragia intracraneal

Acumulación patológica de la sangre dentro de la bóveda craneal. Todos los casos sospechados o confirmados de lesiones craneales post-traumáticas, y dolores de cabeza intensos deben tratarse como hemorragias intracraneales. Un dolor fuerte y repentino en la espalda puede estar relacionado con una hemorragia alrededor de la médula espinal.¹⁶ Figura 14.

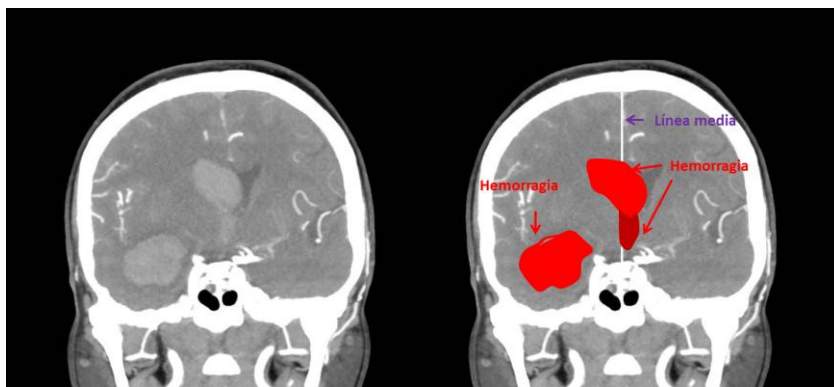


Figura 14 Hemorragia intracraneal²²

- Hemorragias gastrointestinales

Puede presentarse como hematemesis, hematoquecia o melena.¹⁷

Figura 15



Figura 15 A) Hematemesis, B) Hematoquecia, C) Melena.²³

- Hemorragias de la cavidad oral

Los sangrados bucales habitualmente son secundarios a un trauma.

Puede presentarse gingivorragia (figura 16), lesiones de la mucosa bucal, lengua o labios, las cuales pueden presentarse como petequias, equimosis o lesiones purpúricas.¹⁶

Figura 17

En casos de hemofilia severa puede presentarse hemartrosis en la articulación temporomandibular.

Es común que exista sangrado después de un tratamiento dental, como extracciones.¹⁶



Figura 16 Gingivorragia.²⁴



Figura 17 Petequias.²⁵



En la hemofilia C, el comportamiento de los sangrados es completamente diferente al de la hemofilia A y B.

La hemorragia severa espontánea es rara, aunque la menorragia y la epistaxis son relativamente frecuentes. La hemofilia C es más problemática cuando el trauma involucra las cavidades orales y nasales o el tracto urinario. Estos tejidos son ricos en actividad fibrinolítica. El sangrado con lesiones en lugares distintos a los mencionados es menos frecuente y los procedimientos invasivos como la circuncisión, la apendicectomía y la cirugía ortopédica pueden tolerarse bien sin tratamiento.

Existe una impresión generalizada de que los síntomas en pacientes con hemofilia C, se correlacionan poco con la actividad del FXI. Muchos pacientes con deficiencia severa de FXI no experimentan sangrado anormal y clínicamente es muy difícil distinguir entre una deficiencia grave o leve.

La deficiencia de FXI puede agravar el sangrado inducido por trauma en algunas personas, lo que complica las lesiones, los procedimientos quirúrgicos y el parto.²⁶



CAPÍTULO 3

AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

La hemofilia se diferencia con la cuantificación de los factores involucrados, sin embargo, se puede dar un diagnóstico inicial por medio de pruebas de laboratorio (tabla 3).²⁸

Pruebas de hemostasia	Hemofilia A	Hemofilia B	Hemofilia C
Cuenta de plaquetas	Normal	Normal	Normal
Tiempo de hemorragia	Normal	Normal	Normal
TP	Normal	Normal	Normal
TTPa	Prolongado	Prolongado	Normal/Prolongado
TT	Normal	Normal	Normal
Fibrinógeno	Normal	Normal	Normal
FVIII	Bajo	Normal	Normal
FIX	Normal	Bajo	Normal
FXI	Normal	Normal	Bajo

Tabla 3 Pruebas de hemostasia en hemofilia A, B y C.

- Cuenta de plaquetas

Las alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas pueden producir una considerable tendencia al sangrado, principalmente porque no se puede formar el tapón plaquetario y también, en menor grado, porque la coagulación sanguínea no se activa en forma óptima.²⁹



La trombocitopenia, que es una anomalía de la función plaquetaria, se puede presentar clínicamente con una variedad de síntomas que son fuertes indicadores de insuficiencia hemostática primaria (por ejemplo, hematomas o equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal o menorragia). Las alteraciones plaquetarias generalmente ocasionan trastornos de coagulación leves. Los pacientes pueden presentar un sangrado excesivo solo después de una cirugía o extracción dental. También es esencial obtener una historia farmacológica. Ciertas drogas pueden influir en los resultados de las pruebas de función plaquetaria, incluida la de tiempo de sangrado. Por ejemplo, la ingestión reciente de aspirina ejerce efecto durante un período de hasta 10 días.

La retracción del coágulo en sangre entera coagulada puede dar un indicio de la cantidad de plaquetas y de la función plaquetaria. Cuando el coágulo se retrae, se exprime el suero, y se puede medir el grado de retracción del coágulo.²⁹

En el caso de la hemofilia los valores no se verán afectados.

- Tiempo de hemorragia

El tiempo de sangrado es el tiempo que tarda en dejar de sangrar un corte estándar de la piel de determinada profundidad y longitud.

El rango normal en adultos es hasta ocho minutos pero puede variar de acuerdo con el método que se utilice. En el caso de la hemofilia los valores normales no se ven afectados.

El tiempo de sangrado se alarga en pacientes con trombocitopenia, enfermedad de von Willebrand, trombostenia de Glanzmann, síndrome de Bernard-Soulier, enfermedad del pool de almacenamiento y otros trastornos plaquetarios.



Para que el tiempo de sangrado sea normal se requiere fibrinógeno y se ha sugerido que el factor V también juega un papel importante. Por lo tanto, el tiempo de sangrado puede alargarse en pacientes con deficiencia de fibrinógeno o de factor V y también en algunos pacientes con enfermedades renales, disproteinemias, o trastornos vasculares.²⁹

- Tiempo de Protrombina (TP)

Este ensayo establece la eficacia global de la vía extrínseca. Es sensible a los cambios de los factores V, VII y X y, en menor medida, del factor II (protrombina). No resulta adecuada para detectar cambios menores en el nivel de fibrinógeno. Sin embargo, el tiempo puede resultar anormal ante un nivel de fibrinógeno muy bajo o ante la presencia de un inhibidor. En hemofilia los valores serán normales.²⁹

- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)

La prueba de TTPa consiste en un análisis no específico de la vía intrínseca. Si el TTPa se mide junto con el tiempo de protrombina normal, resulta la prueba de rastreo más útil para detectar la deficiencia de los factores VIII, IX, XI y XII.

El TTPa será prolongado ante cualquier deficiencia que involucre a las vías comunes (deficiencias de factores V, X, II y, en menor medida, de fibrinógeno) y ante la presencia de inhibidores. La presencia de algunos inhibidores terapéuticos de la coagulación, como la heparina, también prolonga el TTPa.²⁹

Cuando existe un alargamiento del TTPa se puede sospechar de cualquier tipo de hemofilia, en ese caso se procede a realizar



correcciones del TTPa prolongado, mediante la mezcla de plasma normal obtenido de individuos sanos en una cantidad 1:1. Si no se corrige a su valor normal, se sospecha de la presencia de un inhibidor dirigido contra algún factor que interviene en la vía intrínseca.²⁸

- Tiempo de trombina (TT)

El tiempo de trombina muestra la reacción que se produce entre la trombina y el fibrinógeno. Se prolonga cuando el nivel de fibrinógeno es muy bajo (inferior a 1,0 g/l), en presencia de heparina y de sustancias similares a la heparina, en presencia de otros inhibidores, como por ejemplo, los productos de degradación de fibrina y cuando el fibrinógeno resulta anormal en términos cualitativos (disfibrinogenemia), lo que incluye tanto defectos congénitos como adquiridos como consecuencia de enfermedad hepática.²⁸

Los resultados no se verán afectados en caso de hemofilia.

- Cuantificación de factores

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

La proteína de factor VIII y del factor IX, se determinan por ensayos inmunológicos del antígeno del FVIII y FIX (procedimientos inmunorradiométricos -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 denomina material de reacción cruzada positiva (MCR positiva).

- Estudio de portadoras

Para casos de hemofilia de novo, debe estudiarse el gen afectado y detectar la posible mutación. En las portadoras, el factor deficiente se encuentra en una concentración plasmática cercana a 50 UI/dL.

El estado de portadora se puede determinar en los casos de historia familiar, mediante el análisis del árbol genealógico o cuando el genetista inicia su asesoramiento. Si la información que arroja este análisis no facilita el diagnóstico de portadora, se debe hacer la medición del nivel sérico del factor de interés; si el valor está por debajo del normal, se concluye que la mujer es portadora por fenotipo, pero si se encuentra dentro de los rangos normales, la única forma de definir si es o no portadora es a través del diagnóstico molecular.

Existe el inmunoensayo, que tiene una tasa de detección global de 72-94%.³⁰

El análisis de polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP) puede ser exitoso para determinar de manera indirecta el gen afectado y se realiza a la madre de un hemofílico.

También existen técnicas de DNA recombinante para detectar portadoras o para diagnóstico prenatal, y la más específica es por análisis de DNA



mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detecta hasta el 95% de mujeres afectadas.²⁸

En cuanto a la hemofilia C, los estudios clínicos utilizan el aPTT para detectar la deficiencia de FXI, con el diagnóstico establecido al comparar las capacidades del paciente y el plasma normal para corregir el aPTT del plasma deficiente en FXI. Si bien, estos ensayos establecen cuánto FXI está presente en el plasma como un porcentaje del nivel normal medio, los valores no reflejan muy bien la importancia del FXI para la hemostasia en un individuo.²⁶



CAPÍTULO 4

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

4.1 Enfermedad de von Willebrand

Es uno de los trastornos hemorrágicos más comunes, hereditario, autosómico dominante. La enfermedad se manifiesta como una alteración funcional plaquetaria. Se debe a una deficiencia o disfunción del factor von Willebrand. Este factor participa en dos funciones principales: la hemostasia primaria y la coagulación intrínseca, ya que media la adhesión de plaquetas al sitio del daño vascular y estabiliza el factor VIII en la circulación.

Las manifestaciones hemorrágicas más importantes son las mucocutáneas. La epistaxis, gingivorragias y metrorragias son las complicaciones más frecuentes.³¹

4.2 Telangectasia hemorrágica o enfermedad de Redu-Osler

Es un trastorno mucocutáneo que se hereda de forma autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de numerosos hamartomas vasculares, que afectan a la piel y las mucosas, por lo que se considera una angiopatía neoformativa de telangectasias circunscritas, que al romperse, determinan síndromes hemorrágicos locales.

Clínicamente se observan manchas de color vinoso de diversos tamaños, las cuales al aplicar vitropresión desaparecen casi por completo. El diagnóstico clínico se basa en cuatro criterios: historia familiar, epistaxis, telangectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas.

Se realiza un diagnóstico definitivo si se presentan tres de los cuatro criterios.³¹ Figura 18



Figura 18 Telansectasia hemorrágica hereditaria.³²

4.3 Púrpura trombocitopénica idiopática

Es una enfermedad en la cual se produce una alteración de plaquetas aislada en individuos sanos. Se manifiesta bajo dos formas: aguda y crónica. La aguda se presenta con más frecuencia en niños aunque puede ocurrir a cualquier edad, se caracteriza por un inicio súbito con trombocitopenia, que da lugar a hematomas, hemorragias y petequias, pocos días después de una enfermedad vírica.

La crónica es más frecuente en adultos y su inicio puede ser súbito e insidioso. Su mecanismo patogénico es la destrucción periférica de las plaquetas, de base inmunológica con la detección de anticuerpos plaquetarios. La clínica deriva del déficit plaquetario, por lo que consiste en hematomas y hemorragias de gravedad variable, así como petequias y equimosis.³¹ Figura 19



Figura 19 Púrpura trombocitopénica idiopática.³³

4.4 Uso de anticoagulantes y antiagregantes orales

Muchas enfermedades como la isquemia del corazón, la trombosis venosa profunda, y la implantación de prótesis valvulares, entre otras alteraciones, son tratadas con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

Entre los anticoagulantes más comunes se encuentran la heparina, que inhibe el efecto de la trombina y los factores IX, X y XII activados. También se encuentran los fármacos cumarínicos como la warfarina y el acenocumarol que son antagonistas de la vitamina K.

Entre los inhibidores de la agregación plaquetaria se encuentra el ácido acetilsalicílico que inhibe la cicloxigenasa plaquetaria, bloqueando la formación de tromboxano A₂.³¹



CAPÍTULO 5

DIAGNÓSTICO

La adecuada elaboración de una historia clínica será la base para el diagnóstico de un paciente con hemofilia.

La enfermedad se sospechará primeramente en mujeres portadoras conocidas; el estudio a los recién nacidos debe efectuarse tempranamente, se aconseja tomar la muestra del cordón umbilical, de lo contrario es prudente tomar muestras de una vena periférica después de los 6 meses de edad.

De no existir historia familiar de hemofilia, el diagnóstico se realiza para los casos graves aproximadamente al año de vida cuando existe mayor movilidad y se evidencia por hemorragias en puntos de presión y apoyo. En los casos moderados o leves, e incluso en la hemofilia C, el diagnóstico se retrasa hasta la vida adulta al presentarse hemorragia posterior a una agresión externa como un trauma, una cirugía o una extracción dental.³²

Si el cuadro clínico que presenta el paciente hace sospechar de algún trastorno hemorrágico, se procederá a realizar los estudios de laboratorio como tiempos de sangrado, conteo de plaquetas, TP, TTPa y TT. Los estudios de laboratorio nos ayudarán a descartar entre los diagnósticos diferenciales, para posteriormente realizar estudios más específicos que determinen el tipo de hemofilia existente.



5.1 Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular se lleva a cabo para registrar los diversos mecanismos moleculares, los cambios de conformación o mutaciones, lo que facilita hacer un diagnóstico prenatal; éste puede llevarse a cabo mediante muestreo de vellosidades coriónicas (semana 10-13 de gestación) o amniocentesis (semana. 15-16 de gestación), con el fin de iniciar el manejo terapéutico desde una edad temprana, también facilita el diagnóstico postnatal, la predicción del curso de la enfermedad y sus posibles complicaciones.

El diagnóstico molecular directo permite conocer la mutación exacta presente en los afectados y las portadoras de una familia. La mejor estrategia para detectar una mutación es amplificar mediante PCR las regiones afectadas a partir del ADN genómico y posteriormente realizar una tamización con diversas estrategias como SSCP (Single Strand Conformational Polymorphism) para identificar la presencia de un posible cambio de un nucleótido de la secuencia (una mutación) y luego secuenciar los fragmentos e identificar el cambio en la secuencia silvestre del ADN.¹¹

Esta metodología, aplicada al gen del FIX, que sólo tiene 8 exones, requiere cerca de 11 amplificaciones para cubrir todas las regiones esenciales. En lo relativo a FXIII, determinar la mutación denominada inversión del intrón 22, es el primer paso en el filtro de mutaciones, pues se encuentra casi en 50% de los pacientes con Hemofilia A severa, mutación que por su longitud, requiere el análisis llamado LD-PCR (Long-Distance PCR) 18-25 o Southern Blotting. En pacientes con Hemofilia A leve o moderada, se analizan los segmentos de ADN amplificados en busca de una secuencia anormal, y luego se secuencian directamente el fragmento anormal; por último se compara la mutación caracterizada con

las descritas en la base de datos internacional, y si no se encuentra, se registra como una mutación nueva.

El análisis de las mutaciones también se hace para establecer las relaciones entre el defecto molecular y la presencia de inhibidores (anticuerpos que inhiben los FVIII o FIX de la coagulación) o predecir su posible desarrollo, pues los afectados de hemofilia que poseen mutaciones que ocasionan una proteína ausente o truncada, con frecuencia los presentan (casi 50% de pacientes con inversión del intrón 22 y 2/3 de pacientes con deleciones grandes).¹¹

El diagnóstico genético pre-implantación (DGP) usualmente hecho en los blastómeros, ofrece a las parejas con elevado riesgo de engendrar descendencia con enfermedades genéticas la opción de detectarlas antes que el embrión se implante; con esta técnica se evita terminar el embarazo después de un diagnóstico prenatal que indique que el feto está afectado. El análisis de los cuerpos polares es una posibilidad de hacer DGP y se evita manipular el embrión; el límite consiste en que sólo se puede analizar el genoma materno, por lo que esta técnica se recomienda en mujeres con status de portadora ya establecido, el sexo se puede determinar mediante técnicas de citogenética molecular como el FISH (hibridización in situ mediante fluorescencia) (figura 20).¹¹

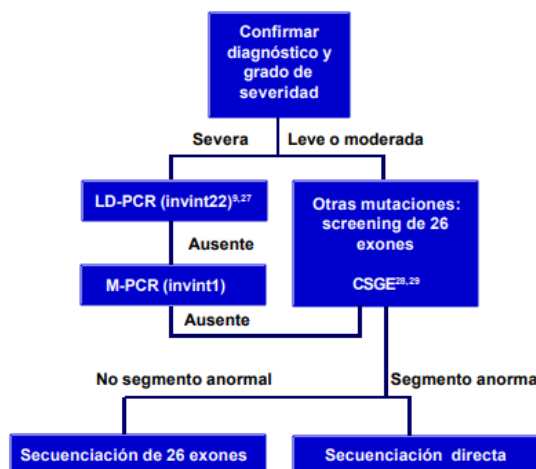


Figura 20 Estrategia en la detección de mutaciones del FVIII



CAPÍTULO 6

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemofilia A y B va encaminado a prevenir y tratar las hemorragias con el factor deficiente. En general, se recomienda el uso de concentrados de factor VIII o IX sobre el uso de plasma fresco o crioprecipitados, debido al riesgo de infecciones relacionadas con la transfusión.

Los concentrados de factor se clasifican en dos según su fuente de origen:

- Derivados del plasma: se puede obtener por sangre total o por aféresis. Se clasifican de acuerdo a su pureza, es decir, al contenido del factor en UI/mg de proteína. Los productos de pureza intermedia contienen de 10 a 100 UI/mg de proteína. Los de alta pureza contienen de 100 a 1000 UI/mg de proteína.
- Obtenidos de forma recombinante: existen 3 tipos; los de primera generación están estabilizados con albúmina humana; los de segunda generación se estabilizan con sacarosa y solamente se usa albúmina en el cultivo celular, pero no en el producto final; los de tercera generación no tienen proteínas humanas o animales (tabla 4).³³



Nombre comercial	Factor presente	Pureza
Derivados del plasma		
Haemate	VIII	Pureza intermedia
Proplex T	IX	Pureza intermedia
Profilnine	IX	Pureza intermedia
Inmunine	IX	Pureza alta
Octanyne	IX	Pureza alta
Alphanine	IX	Pureza alta
Mononine	IX	Pureza alta
Replenine	IX	Pureza alta
Octanate	VIII	Pureza alta
Inmunate	VIII	Pureza alta
Beriate	VIII	Pureza alta
Fandhi	VIII	Pureza alta
Alphanate	VIII	Pureza alta
Monoclonate P	VIII	Muy alta pureza
Hemofil M	VIII	Muy alta pureza
Octanativ M	VIII	Muy alta pureza
Generación		
Recombinantes		
Recombinante	VIII	Primera
Kogenate	VIII	Segunda
Helixate	VIII	Segunda
Refacto	VIII	Segunda
Advate	VIII	Segunda
Benefix	IX	Tercera

Tabla 4 Concentrados de factor VIII o IX del plasma disponibles en México

Las dosis terapéuticas para la hemofilia A y B dependerán del tipo de hemorragia presente (tabla 5).³³



Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel deseado (UI/DL)	Duración (días)	Nivel deseado (UI/DL)	Duración (días)
Articular	40-60	1-2, puede ser más si la respuesta es inadecuada	40-60	1-2, puede ser más si la respuesta es inadecuada
Muscular superficial/ sin compromiso NV	40-60	2-3 veces, a veces más si la respuesta es inadecuada	40-60	2-3 veces, a veces más si la respuesta es inadecuada
Iliopsoas y muscular profundo con lesión NV o considerable pérdida de sangre				
Inicial	80-100	1-2	60-80	1-2
Mantenimiento	30-60	3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia	60-80	3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC/cabeza				
inicial	80-100	1-7	60-80	1-7
Mantenimiento	50	8-21	30	8-21
Cuello y garganta				
Inicial	80-100	1-7	60-80	1-7
Mantenimiento	50	8-14	30	8-21
Gastrointestinal				
Inicial	80-100	1-7	60-80	7-14
Mantenimiento	50		30	
Renal	50	3-5	40	3-5
Laceración profunda	50	5-7	40	5-7
Cirugía mayor				
Preoperatorio	80-100		60-80	
Posoperatorio	60-80 40-60 30-50	1-3 4-6 7-14	40-60 30-50 20-40	1-3 4-6 7-14
Cirugía menor				
Preoperatorio	50-80		50-80	
Posoperatorio	30-80	1-5, según el tipo de procedimiento	30-80	1-5 según el tipo de procedimiento

Tabla 5 Recomendaciones del nivel pico de factor plasmático y duración de la administración.



- Recomendaciones para los concentrados de FVIII:

Las ampollas se encuentran disponibles en dosis que varían entre aproximadamente 250 a 3,000 unidades cada una.

Cada unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal infundida intravenosamente elevará el nivel plasmático de FVIII en 2% aproximadamente.

La vida media es alrededor de 8 a 12 horas. Debe verificarse la dosis calculada midiendo el nivel de factor del paciente (tabla 6).³³

La fórmula para calcular la dosis para el FVIII es multiplicar el peso en kilos del paciente por el nivel de factor deseado, por 0.5 veces, lo que indicará el número de unidades de factor necesarias. Ejemplo: 45 kg x 40 (% de nivel deseado) x 0.5 = 900 unidades de FVIII

- Recomendaciones para los concentrados de FIX:

Las ampollas se encuentran disponibles en dosis que varían entre aproximadamente 250-1,000 unidades cada una.

Cada unidad de FIX por kilogramo de peso corporal infundida intravenosamente elevará el nivel plasmático de FIX en 1% aproximadamente.

La semivida es de alrededor de 18 a 24 horas (tabla 6).³³

Debido a un decremento en la recuperación del factor, Benefix® requiere aproximadamente 20-50% más producto para lograr el mismo nivel máximo, aunque algunos niños necesitan cantidades mayores. Por lo



tanto, 1.2 unidades/kg en adultos y 1.5 unidades/kg en niños elevarán el nivel de FIX en 1%.

La fórmula para calcular la dosis de FIX plasmático es tomar el peso del paciente en kilos y multiplicarlo por el nivel de factor deseado, lo que indicará el número de unidades de factor necesarias. Ejemplo: 45 kg x 40 (% nivel deseado) = 1800 unidades de FIX.³³

Factor	Vida media	Concentración y/o porcentaje plasmático requerido para la hemostasia
VIII	8 a 12 horas	10 a 40 UI/dl (10 a 40%)
IX	18 a 24 horas	10 a 40 UI/dl (10 a 40%)
XI	40 a 72 horas	20 a 30%

Tabla 6 Vida media y concentración plasmática de los factores VIII, IX y XI.

En el caso de la hemofilia C, la consideración de la necesidad hemostática perioperatoria profiláctica debe incluir la historia hemostática previa del paciente, el tipo de cirugía y ubicación (tejidos con actividad fibrinolítica alta frente a baja) y las opciones terapéuticas perioperatorias disponibles.²⁶

Las posibles intervenciones son plasma fresco congelado (PFC) o transfusión de plasma congelado (TP), concentrado de FXI, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDVAP) y agentes antifibrinolíticos ácido épsilon aminocaproico (EACA) o ácido tranexámico.²⁶

Se recomienda el reemplazo de factor antes de la cirugía para la mayoría de los procedimientos principales en pacientes con deficiencia de FXI. Aquellos que se someten a cirugía en la orofaringe, nasofaringe o tracto urinario deben tratarse con concentrado de plasma o FXI para mantener el nivel plasmático mínimo >40% de lo normal durante al menos 7 días. Puede considerarse la administración de suplementos con terapia antifibrinolítica, aunque se debe tener precaución en pacientes que



reciben concentrado de FXI debido a la posibilidad de eventos trombóticos. El reemplazo del factor es apropiado para neurocirugía, cirugía de cabeza y cuello, procedimientos cardiorácicos y cirugía mayor abdominal pélvica.

Evitar el reemplazo de los factores a menos que se produzca hemorragia también se ha recomendado en el embarazo para los partos vaginales normales.

Se han usado otros agentes en lugar de reemplazo de factor en algunas situaciones. En pacientes con inhibidores de anticuerpos FXI, una estrategia basada en una dosis única de factor VIIa recombinante (15-30µg/kg) seguida de terapia antifibrinolítica ha mantenido la hemostasia en pacientes sometidos a cirugía mayor, incluido un caso de reparación de la disección aórtica. Factor VIIa (15-30µg) cada dos a cuatro horas junto con terapia antifibrinolítica se ha utilizado con éxito durante la cirugía o anestesia epidural en lugar de reemplazo de factor en pacientes sin inhibidores que desean evitar exposición al plasma. Esta estrategia puede ser preferible en pacientes con niveles muy bajos de FXI en plasma (<1% de lo normal).

Ciertos procedimientos como extracciones dentales o biopsias cutáneas pueden tratarse con ácido ε-amino caproico o ácido tranexámico por sí solo, comenzando 12 horas antes del procedimiento y continuando durante siete días, y los procedimientos dentales, como operatoria dental y tratamientos del conducto radicular, pueden cubrirse con ácido ε-amino caproico o ácido tranexámico preparado a partir de la formulación intravenosa de tres a cuatro veces al día con o sin terapia antifibrinolítica sistémica.²⁶



6.1 Profilaxis

La profilaxis es el tratamiento por vía intravenosa del factor, con el fin de prevenir posibles hemorragias y la alteración de las articulaciones, y es el objetivo de los tratamientos destinados a preservar las funciones músculo esqueléticas.

La profilaxis se lleva a cabo en pacientes con hemofilia A y B, existiendo diferentes protocolos a seguir según la condición de cada paciente (tabla 7).⁶

Protocolo	Definición
Tratamiento por episodios (“a demanda”)	Tratamiento que se aplica en las dos primeras horas posteriores a un traumatismo o cuando hay evidencia clínica de una hemorragia.
Profilaxis continua Profilaxis primaria	Tratamiento regular y continuo* que comienza a aplicarse ante la ausencia de una enfermedad articular osteo-cartilaginosa documentada, determinada mediante un examen físico y/o estudios con imágenes, y antes de que exista evidencia clínica de una segunda hemorragia grande, a partir de los 3 años.
Profilaxis secundaria documentado mediante un examen físico y estudios con imágenes.	Tratamiento regular continuo* que comienza a aplicarse después de que se han producido 2 o más hemorragias en alguna articulación grande y antes del inicio de una enfermedad articular
Profilaxis terciaria	Tratamiento regular continuo* que comienza a aplicarse a continuación de la enfermedad articular que se ha documentado mediante un examen físico y radiografías simples de las articulaciones afectadas.
Profilaxis intermitente (“periódica”)	Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias durante periodos que no excedan 45 semanas por año. Relacionadas con actividad deportiva, rehabilitación, viaje, etc.

Tabla 7 Definiciones de los protocolos de terapia de reemplazo.



*Continuo se define como la intención de aplicar un tratamiento durante 52 semanas por año y recibir un mínimo de infusiones con una frecuencia definida a priori durante por lo menos 45 semanas (85%) del año en consideración.

6.2 Inhibidores de factor

Los inhibidores son aloanticuerpos que se dirigen contra el factor VIII o IX de la coagulación. Se desarrollan hasta en 30% de los pacientes con hemofilia A severa y en 5% de los pacientes con hemofilia B durante el transcurso de toda su vida.

El manejo inicial de un paciente con hemofilia e inhibidor consiste en cuantificar el título del inhibidor mediante el ensayo de unidades Bethesda (UB). En pacientes con títulos bajos de inhibidor (>5 UB), el tratamiento consiste en administrar dosis altas del factor VIII en un intento de superar la concentración del inhibidor y detener el sangrado; en pacientes con títulos altos de inhibidor (>5 UB), consiste con agentes bypassing tales como concentrados de complejo protrombínico activado o factor VII recombinante activado. Es recomendable establecer medidas para erradicar o reducir el inhibidor: plasmaféresis, remoción de anticuerpos por inmunoadsorción, uso del factor VIII porcino, ciclofosfamida, globulina inmune, rituximab o técnicas de inmunotolerancia.⁶

6.3 Terapia génica

La terapia génica permite la transferencia de material genético nuevo, mediante técnicas de biología molecular, a las células de un individuo, para reemplazar un gen defectuoso, y proporcionarle un beneficio terapéutico; el objetivo principal, inicialmente, era conseguir la cura en



personas con condiciones genéticas heredadas, que amenazaban la vida.⁽²¹⁾

La hemofilia se considera candidata a terapia génica ya que es una enfermedad que involucra un solo gen y pequeños incrementos de los niveles de factor de coagulación disminuyen las manifestaciones clínicas. Se ha observado que cuando un paciente con hemofilia B se le administra un vector viral que lleva inserto un gen que codifica para el factor IX, hay una elevación de las concentraciones plasmáticas hasta un 5% de actividad del factor respecto a su nivel basal.⁶

Se han puesto en marcha estrategias de terapia ex vivo, en la que se extraen células del paciente para su modificación genética mediante un vector retroviral que introduce el gen corrector y se reimplantan en el organismo.

El producto de dos ensayos con vectores virales y no virales, muestra que a pesar del bajo nivel de síntesis del factor alcanzado, los pacientes requerían menos infusión del factor e informaban pocos episodios hemorrágicos, y se comprueba que un aumento mínimo de los niveles séricos del factor, reduce dramáticamente la tendencia hemorrágica. La expresión transgénica del vector se regula en la célula blanco con los elementos de transcripción que se usan, sin importar si el transgen está en estado integrado o no integrado. Debido a los problemas en potencia que se asocian con los vectores virales, una alternativa es usar ADN plasmídico, que porta el gen de interés junto con los elementos genéticos que promueven la integración del transgen dentro del genoma. Se desconocen los riesgos a corto y largo plazo, asociados con la posible integración al azar del transgen en el genoma hospedero, así como una transmisión a la línea germinal.²¹



CAPÍTULO 7

MANEJO ODONTOLÓGICO

Los tratamientos realizados en la cavidad bucal, en especial aquellos que pueden ocasionar sangrado, constituyen un riesgo para pacientes con hemofilia. En muchas ocasiones los mismos pacientes no saben que padecen la enfermedad, sobre todo en los casos de hemofilia A o B leve y hemofilia C, es por ello que siempre se debe disponer de una historia clínica detallada, haciendo énfasis en los antecedentes médicos y de problemas hemorrágicos tanto personales como familiares que pudieran influir en una correcta hemostasia.

Cuando el paciente ya tiene conocimiento acerca de su enfermedad, lo ideal es proporcionar toda la información necesaria:

- Tipo y gravedad de su hemofilia
- Medicamentos que toma
- Información de contacto con su hematólogo

Debe existir una estrecha colaboración entre médico y dentista a fin de proporcionar los cuidados dentales seguros e integrales.²²

Una serie de procedimientos dentales no requieren el aumento de los niveles de coagulación incluyendo exámenes clínicos, selladores de fosetas y fisuras o pequeñas restauraciones oclusales sin la necesidad de anestesia local. Para los procedimientos que requieren un incremento en los niveles de los factores, puede haber cuatro opciones de tratamiento terapéutico dependiendo del tipo de hemofilia, a saber:

- Terapia de reemplazo del factor de coagulación
- Liberación de factor endógeno usando desmopresina (DDAVP) en caso de hemofilia A.
- Mejorar de la estabilidad del coágulo con fármacos antifibrinolíticos, por ejemplo, ácido tranexámico.
- Medidas hemostáticas locales.³¹

7.1 Prevención

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 correcta higiene oral y controles de placa dentobacteriana ayudan a reducir la hemorragia gingival. El uso de fluoruros, selladores de fosetas y fisuras, consejos dietéticos para reducir el consumo de azúcares y una inspección regular a edades tempranas son medidas importantes para favorecer la salud bucal.³⁶ Figura 21

Limpiezas dentales con eliminación de cálculo pueden requerir el uso de agentes hemostáticos locales en el caso de la hemofilia moderada o severa.

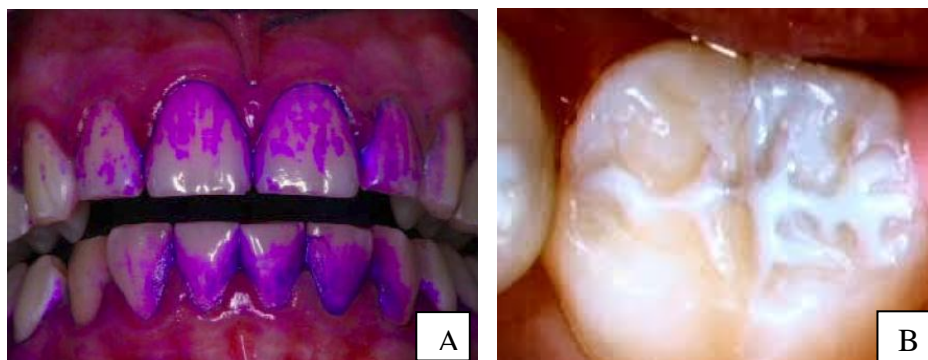


Figura 21 A) Control de placa dentobacteriana. B) Sellador de fosetas y fisuras³⁷

7.2 Medidas hemostáticas locales y agentes antifibrinolíticos

El uso de medidas hemostáticas y agentes antifibrinolíticos en odontología, ayudan a minimizar el uso de la terapia de reemplazo en la medida de lo posible, dependiendo del tipo de tratamiento a realizar y de la severidad de la hemofilia.

7.2.1 Compresión

Consiste en obturar la luz del vaso sangrante mediante presión ejercida sobre el mismo. Puede realizarse de dos maneras:

- a) Compresión digital o manual directa a nivel de la herida. Se debe llevar a cabo con la mano recubierta de un guante estéril, o gasa estéril.
- b) Compresión digital o manual indirecta a distancia del foco hemorrágico.

Consiste en la compresión del vaso del que procede la hemorragia, sobre un plano duro, óseo para obturar la luz y cohibir la hemorragia.

La compresión debe llevarse a cabo durante al menos 15 minutos.³⁶

Figura 22

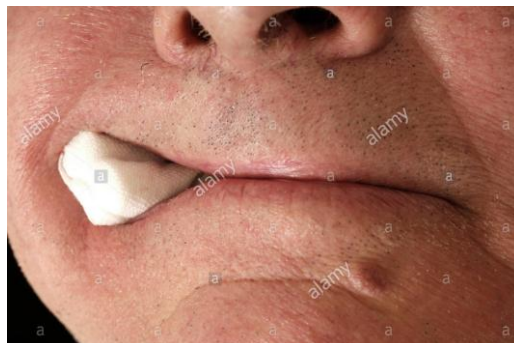


Figura 22 Compresión al morder una gasa.³⁸

7.2.2 Sutura

Muchas veces, y sobre todo cuando se trata de hemorragias capilares y venosas, basta con confrontar bien los extremos de la herida y hacer la sutura para que cese la salida de sangre. Tanto las suturas reabsorbibles como no reabsorbibles son aceptables.¹⁴ Figura 23.



Figura 23 Sutura.³⁹

7.2.3 Sulfato férrico

El sulfato férrico es un producto químico utilizado como agente hemostático. Es un agente necrosante con un pH extremadamente bajo que va entre 0,8 a 1,6. Su modo de acción es el resultado de una reacción química de la sangre con los iones de hierro y sulfato para formar una aglutinación de proteínas de la sangre. El coágulo que se forma se conecta a las aberturas capilares para crear la hemostasia resultante. Se aplica directamente a la superficie del hueso y la hemostasia se logra casi inmediatamente. Sin embargo, está demostrado que es citotóxico, y si no se elimina por completo de la superficie del hueso al final del procedimiento dará lugar a una inflamación severa y el posterior retraso en la cicatrización. El efecto necrosante, además de la dificultad en el control de su distribución y completa eliminación, se oponen fuertemente

a su selección en áreas de interés neurovascular, como son el nervio dentario inferior, el foramen mental, el seno maxilar y el piso nasal. La solución de sulfato férrico parece ser un agente hemostático seguro, siempre y cuando se utilice en cantidades limitadas, y se tenga el cuidado de eliminarlo completamente de la cripta ósea antes de la sutura. Dependiendo de la concentración del producto, está disponible comercialmente como Astringent®, ViscoStat®, Stasis®, Quick-Stat™ FSy Cut-trol®³⁷ Figura 24



Figura 24 Presentaciones del sulfato férrico.⁴⁰

7.2.4 Sulfato de calcio

El Sulfato de Calcio se ha utilizado principalmente en odontología para rellenar grandes defectos óseos quirúrgicos, como material de barrera en procedimientos de regeneración tisular guiada, y también como agente hemostático. Se trata de un material reabsorbible que consta de un polvo y líquido que se pueden mezclar en una consistencia similar a la masilla. Se coloca en la cripta ósea utilizando bolitas de algodón mojadas para presionarlo contra las paredes. El mecanismo de acción es similar a la cera ósea, que actúa como una barrera mecánica para obstruir los capilares.³⁷

El sulfato de calcio es biocompatible, y se reabsorbe completamente de 2 a 4 semanas, y no causa una respuesta inflamatoria a largo plazo. También tiene la ventaja de ser relativamente económico.³⁷

7.2.5 Esponjas a base de gelatina

Gelfoam® y Spongostan® son esponjas gelatinosas que son insolubles en agua y biológicamente reabsorbibles. Están hechas de piel animal purificada y se vuelven blandas en contacto con la sangre. Se cree que actúan intrínsecamente mediante la promoción de la desintegración de las plaquetas, con la posterior liberación de tromboplastina y plastina. Esto a su vez, estimula la formación de trombina y soporta las hebras de fibrina de los intersticios de la esponja. Al utilizarlas, se hinchan y forman una masa blanda y gelatinosa. El uso principal de esponjas a base de gelatina es en la cripta ósea, antes de la sutura.³⁷ Figura 25



Figura 25 Spongostan.⁴¹

7.2.6 Gasa de celulosa oxidada

Surgicel™ es un material esterilizado químicamente que se prepara mediante la oxidación de α -celulosa regenerada (oxicelulosa). El elemento básico es el ácido polianhidroglucurónico, que se trenza en hebras y

después se teje para formar una gasa. Su modo de acción es básicamente una barrera física, que inicialmente actúa sobre la sangre para formar luego una masa semejante a un coágulo. No estimula la cascada de la coagulación mediante la adhesión ni la acción de las plaquetas.²³ Figura 26



Figura 26 Surgicel, gasa de celulosa oxidada.⁴²

7.2.7 Torundas de algodón impregnadas con vasoconstrictor

Los vasoconstrictores han sido ampliamente recomendados como agentes tópicos para el control de la hemorragia. De estos, la epinefrina ha demostrado ser el más eficaz y el más recomendado. Las torundas de algodón que contienen clorhidrato de epinefrina se comercializan como Epidri™, Racellet™ y Radri™. La cantidad de clorhidrato de epinefrina racémica en cada presentación varía. Por ejemplo, cada torunda de Epidri™ contiene un promedio de 1,9 mg. Cada Racellet™ #2 contiene un promedio de 1,15 mg y cada Racellet™ #3 contiene un promedio de 0,55 mg. Las torundas Radri™ contienen una combinación de vasoconstrictor y astringente. Cada torunda Radri™ contiene un promedio de 0.45 mg de clorhidrato de epinefrina y un promedio de 1,85 mg de fenol sulfonato de zinc. Una torunda impregnada se coloca sobre la cripta ósea. Las torundas no impregnadas adicionales



se colocan después de la primera y se mantienen bajo presión durante 2 a 4 minutos, luego se retiran las torundas no impregnadas y se evalúa la cripta ósea para determinar si se ha obtenido la hemostasia adecuada.

El efecto producido es mecánico y químico, la presión proporciona la acción mecánica, y el clorhidrato de epinefrina racémica proporciona el efecto químico, causando vasoconstricción inmediata local de los vasos sanguíneos. Sin embargo, existen dos preocupaciones con la utilización de torundas de algodón impregnadas con epinefrina, primero, la posibilidad de que los residuos de algunas fibras de algodón queden en la cripta ósea, y segundo, el posible efecto de epinefrina racémica en el sistema cardiovascular del paciente.³⁷

7.2.8 Cloruro de aluminio

Hemodettes® es un gel de cloruro de aluminio al 20% y es un agente soluble en agua con propiedades de aglutinación similares al sulfato férrico, pero sin los efectos secundarios perjudiciales. Este agente se utiliza con dos torundas de algodón o un microbrush impregnado en un recipiente estéril. Su color azul hace que sea fácilmente identificable, y se puede lavar fácilmente de la cripta ósea con solución salina. Expasyl™ es una pasta que contiene cloruro de aluminio y caolín, y se utiliza normalmente para producir la retracción gingival durante la toma de impresiones, sellado de prótesis, y en odontología conservadora durante restauraciones de cavidades de clase II y V.³⁷

7.2.9 Agentes a base de colágeno

La hemostasia que se consigue por medio de los agentes a base de colágeno se obtiene entre 2 a 5 minutos. La ventaja radica en que por lo general el control de la hemorragia es más duradero y es más predecible su efecto. El mecanismo por el cual los productos a base de colágeno mejoran la hemostasia son los siguientes:

- Estimulación de la adhesión plaquetaria, agregación plaquetaria y reacción de liberación.
- Activación del factor XIII (factor de Hageman) y posiblemente otros factores de la cascada de la coagulación.
- Taponamiento mecánico debido a la estructura que se forma en la interfaz colágeno-herida.
- Liberación de la serotonina. Aunque Avitene® es el más conocido de esta categoría, es difícil de colocar y es costoso. Un sustituto razonable involucraría a CollaPlug® o CollaTape®. También están disponibles en el mercado CollaCote®, CollaStatt®, Instatt® y Hemocollagene®.

Estos agentes hemostáticos tienen un modo de acción similar, y la zona quirúrgica experimenta un patrón de curación semejante. En conjunto, los estudios de cicatrización con agentes hemostáticos a base de colágeno han mostrado resultados favorables.²³ Figura 27



Figura 27. Presentación de un agente a base de colágeno.⁴³



7.2.10 Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que inhibe la activación del plasminógeno a plasmina. Propicia la estabilidad de los coágulos y sirve como terapia auxiliar en la hemofilia. Es útil para el control de hemorragias en superficies mucosas.

Comercialmente se encuentra en forma de comprimidos de 500 mg, ampollitas de 100 mg/ml y enjuague bucal.

Por vía oral, el ácido tranexámico se administra a una dosis de 15-25 mg / kg, que se aproxima a 1 g para la mayoría de los adultos cada 6-8 horas. Lo ideal es que esto se administre dos horas antes de la operación y se continúe durante hasta 7-10 días después del procedimiento.

El enjuague bucal con ácido tranexámico (10 ml de una solución al 5%) debe comenzarse justo antes del procedimiento dental para aumentar los niveles salivales y continuarse 6 horas cada 7-10 días. Para los adultos, el enjuague bucal debe hacerse suavemente dentro de la boca durante 2-3 minutos y luego debe tragarse o expulsarse suavemente.³⁷

7.2.11 Ácido épsilon aminocaproico

El ácido aminocaproico (AAC) es un análogo sintético de la lisina utilizado como hemostático. Inhibe la fibrinólisis al formar un complejo con el plasminógeno en el sitio en que éste se ha de fijar a la lisina, bloqueando su interacción con los activadores del plasminógeno.

Es similar al ácido tranexámico, pero es mucho menos utilizado porque tiene una vida media plasmática menor, es menos potente y más tóxico.³⁷



- * CAPROAMIN: Ácido aminocaproico 4 g/amp.
- * AMICAR, solución oral 0.25 g/mL de ácido aminocaproico; comp, 500 mg y 1.000 mg.

El AEAC por lo general se administra por vía oral o intravenosa cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 24 g/día en adultos. 2. También existe una presentación en jarabe de 250 mg/ml.³⁷

7.2.12 Subsalicilato de bismuto

El subsalicilato de bismuto es un agente eficaz y seguro en el auxilio del control de la hemorragia ya que actúan directamente en el factor XII de la coagulación iniciando la cascada intrínseca de la misma, acelerando la formación de un coágulo en menor tiempo. Además el subsalicilato de bismuto (peptobismol, bismatrol) es una sustancia fácil de adquirir, económica y la forma de aplicación no es complicada ni riesgosa para la salud en caso de ingestión.³⁹

7.2.13 Desmopresina (DDAVP)

La hormona antidiurética sintética, desmopresina, estimula la liberación de FVIII endógeno en hemofilia leve. Es una terapia establecida para el control de la hemorragia asociada con lesiones y procedimientos menores de cirugía general y oral. Los pacientes con hemofilia B no responden a DDAVP.³⁸

El tratamiento con DDAVP puede ser el más recomendable para los pacientes con hemofilia A leve o moderada cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado en vista de que evita el



gasto y los riesgos potenciales de emplear un concentrado de factor de coagulación.³⁷

DDAVP se puede administrar una hora antes del procedimiento por vía subcutánea (0,3 μg / kg usando la concentración de 15 μg / ml). Alternativamente, se puede administrar DDAVP (0,3 μg / kg en 50 ml de solución salina normal) por vía intravenosa (concentración de 4 μg / ml) una hora antes del procedimiento como una infusión intravenosa lenta durante 20-30 minutos. La dosis intranasal es de 150 μg para una fosa nasal para pacientes que pesan <50 kg y para ambas fosas nasales para aquellos que pesan ≥ 50 kg.³⁷

Puede esperarse que una dosis única de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada por vía intravenosa o subcutánea, incremente el nivel de FVIII entre tres y seis veces.

Para uso intravenoso, generalmente la DDAVP se diluye en por lo menos 50 a 100 ml de solución salina fisiológica y se infundirá lentamente por vía intravenosa durante 20 a 30 minutos. 5. La respuesta máxima se observa alrededor de 60 minutos después de la administración, ya sea por vía intravenosa o subcutánea. 6. El uso reiterado de DDAVP a intervalos cortos durante varios días puede provocar una disminución en la respuesta (taquifilaxis). Podrían requerirse concentrados de factor cuando sea necesario alcanzar niveles de factor más elevados durante un período prolongado.³⁷



CAPÍTULO 8

PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los pacientes con hemofilia requieren la formulación de un plan de tratamiento integral con el objetivo general de lograr una hemostasia satisfactoria.

Las medidas generales para reducir el trauma accidental y minimizar el daño a la mucosa oral deben emplearse en todo momento, incluido el uso cuidadoso de los eyectores de saliva, la eliminación cuidadosa de las impresiones y el cuidado en la colocación de las películas radiográficas.¹⁴ Incluso los rollos de algodón pueden causar sangrado de la mucosa y deben humedecerse antes de ser retirados.⁴⁶

- Anestesia local: En los adultos, la infiltración de anestésico local mediante una técnica de inyección lenta y las agujas de un solo uso, de calibre fino, generalmente se pueden utilizar sin la necesidad de terapia de reemplazo de factor. Se requiere el aumento de los niveles de factor con una cobertura del 20-40%⁽²⁵⁾ con o sin ácido tranexámico en todos los grupos de edad cuando se administran bloqueos nerviosos alveolares inferiores y alveolares superiores. Existe un riesgo de hematoma muscular, además del compromiso potencial de la vía aérea debido a la formación de hematomas en el espacio retromolar o pterigoideo. La terapia de reemplazo de factor también es necesaria para la infiltración lingual y las inyecciones de piso de boca en todos los grupos de edad, ya que puede haber un riesgo significativo de hematoma. Específicamente en



adultos, la opinión consensuada es que las inyecciones intraligamentosas o intrapapilares no requieren una cobertura hemostática; sin embargo, se recomienda administrar anestésico local antes de la inyección para evitar el dolor.

No hay restricciones con respecto al tipo de anestésico local utilizado, el uso de un vasoconstrictor mejora la hemostasia local.¹⁴

- Periodoncia: Es poco probable que el sondaje periodontal de rutina, el retiro de cálculo supragingival y el pulido (incluido el uso de ultrasonido) causen sangrado prolongado en los pacientes, especialmente en aquellos con afecciones leves. Si la salud gingival es deficiente, es necesario prevenir un mayor daño a los tejidos periodontales mediante la institución de un plan de tratamiento inmediato que puede requerir varias visitas para evitar un sangrado excesivo.¹⁴ No es necesario elevar los niveles de factor en plasma, únicamente apoyarse de las medidas hemostáticas pertinentes.

Se debe aumentar el nivel de factor al 50% en caso de raspado y alisado radicular.²⁷

La cirugía periodontal se considera un procedimiento de alto riesgo y plantea un desafío mayor a la hemostasia que una extracción simple¹³ por lo cual es necesario el uso de terapia de reemplazo elevando los niveles de factor en un 100%.⁴⁶

- Prótesis y operatoria dental: La odontología restauradora, incluido el uso de coronas y prótesis fija o removible está



asociada con un bajo riesgo de sangrado y puede llevarse a cabo de manera segura en la práctica dental general.¹⁴

Las preparaciones realizadas con instrumentos rotatorios deben llevarse a cabo con cuidado para evitar cortes en la encía o lengua. Se recomienda el uso de aislamiento absoluto.⁴⁶

- Ortodoncia: Se pueden utilizar aparatos de ortodoncia fijos y removibles siempre que se realicen recomendaciones preventivas que incluyan instrucciones de higiene oral y demostraciones. El aparato debe diseñarse de modo que la mucosa bucal y gingival no pueda dañarse con bordes o alambres filosos.⁴⁶
- Endodoncia: El tratamiento endodóntico no debería causar problemas. Sin embargo, si hay tejido de pulpa vital en el foramen apical, esto puede sangrar por un tiempo y causar dolor. El uso de hipoclorito de sodio al 4% para irrigación y pasta de hidróxido de calcio parece minimizar este problema.¹⁴
El aislamiento absoluto no requiere uso de medidas hemostáticas, salvo que haya laceración de los tejidos blandos. Debe tenerse una longitud de trabajo exacta, para no sobreinstrumentar o sobreobturar los conductos radiculares.⁴⁶
- Extracciones dentales: Después de la extracción de una pieza dentaria, se aplicarán medidas hemostáticas locales siempre que sea posible. El ácido tranexámico suele indicarse durante 7 días a continuación de una extracción dental para evitar las hemorragias post-quirúrgicas.

En caso de hemofilia severa es necesario aumentar los niveles de factor antes del tratamiento en un 60 a 80%.⁴⁶



- Cirugías: Los pacientes con hemofilia tienen un alto riesgo de sangrado secundario luego de una cirugía oral. Las pautas internacionales aconsejan el uso de la terapia de reemplazo del factor de coagulación para todas las intervenciones quirúrgicas invasivas en pacientes con hemofilia.²¹

Los casos de hemofilia severa, presencia de inhibidores o hemofilia C, que resulta impredecible en cuánto a la gravedad de sangrado, es conveniente realizarlos a nivel hospitalario, cuando requieran cirugías invasivas como colocación de implantes o regeneraciones óseas.

- Analgesia: La analgesia puede ser necesaria para el tratamiento del dolor o el absceso dental, o para aliviar el dolor después del procedimiento. La aspirina y los medicamentos que contienen aspirina deben evitarse en pacientes con trastornos hemorrágicos, ya que la tendencia hemorrágica puede empeorar como resultado del efecto inhibidor de la función plaquetaria. El uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos puede ser beneficioso para controlar el dolor dental, sin embargo pueden aumentar el riesgo de hemorragia si se toma antes del procedimiento. Las preparaciones basadas en codeína y paracetamol son alternativas seguras.^{14,46}



CONCLUSIONES

- El comportamiento clínico de la hemofilia A y B permiten que su tratamiento y prevención de riesgos se realice de forma oportuna, pudiendo brindar mejor calidad de vida al paciente.
- El comportamiento clínico impredecible de la hemofilia C la convierte en un reto al momento de realizar intervenciones quirúrgicas, sin embargo se debe llevar a cabo un protocolo de atención en cada paciente.
- Debe existir comunicación entre odontólogo y hematólogo para brindar una mejor atención al paciente
- Es importante hacer énfasis en la prevención desde la erupción de los dientes deciduos para así evitar tratamientos invasivos en un futuro.
- Pueden llevarse a cabo la mayor parte de los procedimientos dentales no invasivos en pacientes con hemofilia leve y moderada, así como hemofilia C ayudándonos de medidas hemostáticas y agentes antifibrinolíticos.
- La terapia de reemplazo es necesaria en casos de hemofilia severa o tratamientos invasivos como extracciones dentales.
- Las cirugías extensas e invasivas como colocación de implantes, fracturas, reconstrucciones, regeneraciones, etc, deben atenderse en nivel hospitalario.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ingram G.I. The history of haemophilia. J. Clin. Path. 1976.29:469-479.
2. Schramm Wolfgang. Review article. The history of haemophilia-a short review. Trombosis research 134 (2014) s4-s9.
3. Stevens Richard. Historical review. The history of haemophilia in the royal families of Europe. Blackwell Science Ltd. British Journal of haematology 1999.105:25-32.
4. Genética, sociedad y otras hierbas. [Internet][consultado 16 abril de 2018]. Disponible en:
<https://blogs.ua.es/genetica/2014/03/14/hemofilia-la-enfermedad-real/comment-page-1/>
5. Izaguirre Ávila Raúl. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. Archivos de cardiología de México. 2005. Vol.75:53; 118-129.
6. Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C. [Internet] consultado 2018. www.hemofilia.org.mx
7. Amador Medina, L.F., Vargas Ruiz, A.G. Hemofilia. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet] 2013; 51(6): 638-643.
8. Puetz John, Hugge Christopher, Moser Karen. Normal aPTT in children with mild factor XI deficiency. Pediatr Blood Cancer. 2017; e26910.
9. Flores Rivera, Oscar Iván. Ramírez Morales Karina. Meza Márquez José Martín. Nava López, Jorge Arturo. Fisiología de la coagulación. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol.37. Supl. 2. Octubre-diciembre 2014. Pp S382-S386



10. Barrett Kim E., Barman S.M., Boitano Scott, Brooks H. Ganong. Fisiología médica 24a ed. Ed. Mc Graw Hill. México: 2014 Pp: 565-567.
11. Milena, Bermeo S., Tamar Silva C., Fonseca D. Hemofilia: diagnóstico molecular y alternativas de tratamiento. Colombia médica. Vol. 38 no. 3; 2007.
12. Capacho Mantilla Johanna, Beltrán Miranda Claudia, Jaloma Cruz Ana Rebeca. Diagnóstico molecular en pacientes y portadoras de hemofilia A y B. Gac. Méd. Méx. Vol. 141 No. 1; 2005
13. Lisker Ruben, Gretler B.P., Zentella D.A. Introducción a la genética humana. Tercera edición. Editorial manual moderno. México: 2013 pp.108
14. Biología dos. [Internet] [citado el 16 abril 2018]. Disponible en: <http://biogeotesttoni.blogspot.mx/2015/02/2-bacillerato-tema-11-genetica>
15. Elvezia, Rosanna Asselta, Paraboschi M., Rimoldi V., et al. Exploring the global landscape of genetic variation in coagulation factor XI deficiency. (Blood. 2017;130(4):e1-e6)
16. Manual de Atención Integral de Hemofilia. Secretaria de Salud. 2017. [Internet]. [Consultado 17 abril de 2018].
17. Castellanos Quiroga. La ciencia de la herencia. [Internet] [citado el 16 abril de 2018] Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/167159/>
18. Home health beauty tips. [Internet] [consultado el 16 de abril de 2018] Disponible en: <http://homehealthbeauty.in/health/epistaxis-a-complete-guide/>
19. Medicina, enfermedades, tratamiento. [Internet] [Consultado el 16 abril del 2018] Disponible en: <https://mnz1.ru/es/because-of->



what-does-not-fully-extend-his-feet-why-there-is-stiff-knee-joint.html

20. Enfermedades genéticas. [Internet]. [Consultado el 16 abril del 2018] Disponible en:
<http://enfermedadesgeneticaod237.blogspot.mx/2012/04/sindrome-down-caracterizado-por-la.html>
21. Hematoma. Instituto Nacional de Usulután. [Internet]. [Consultado el 14 abril del 2018] Disponible en:
<http://foro.inu.edu.sv/index.php?topic=2296.0>
22. Médico online 2011 [Internet] [Consultado el 16 abril del 2018]. Disponible en
<http://unmedicoonline.blogspot.mx/2011/09/hematuria-sangre-en-la-orina.html>
23. Hemorragia intraventricular primaria. [Internet]. [Consultado el 16 abril del 2018]. Disponible en:
<https://consultadeneurologia.com/2015/04/13/hemorragia-intraventricular-primaria/>
24. Padar, Shilpa, Kaul Rachna, Baroundi Kusai, Umar Dilshd. Hemophilia A: Dental considerations and management. Journal International Society of Preventive and Community Dentistry: 2014 (4): s147-s152.
25. Síntomas de la gingivitis. [Internet] [Consultado el 16 abril del 2018] Disponible en: <http://muyenforma.com/sintomas-de-la-gingivitis.html>
26. Alsammak MS, Ashrani AA, Winters JL, Pruthi RK. Therapeutic plasma exchange for perioperative management of patients with congenital factor XI deficiency. J Clin Apher. 2017 Dec; 32(6):429-436.



27. Enfermedades bucales. [Internet]. [Consultado el 16 de abril del 2018] Disponible en: <http://carlosralen.blogspot.mx/2015/05/>.
28. Anderson J.A.M., Brewer A., Creagh D., Hook S., Mainwarr J., Mckernan A., Yeet, Yeung C. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *British Dental Journal*: 2013; 215: 497-504.
29. Kitchen, Steve. McCraw, Angus. Echenagucia, Marión. Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación. Manual de laboratorio segunda edición. Federación Mundial de la hemofilia. 2010 Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1284.pdf>
30. Milena, Bermeo S., Tamar Silva C., Fonseca D. Hemofilia: diagnóstico molecular y alternativas de tratamiento. *Colombia médica*. Vol. 38 no. 3; 2007.
31. Quintero Parada E., Sabater Recolons M.M., Chimenos Kustrer E., López López J. Hemostasia y tratamiento odontológico. *Av. Odontoestomatol* 2004; 20-5:247-261.
32. Dermatology information system. [Internet] [Consultado el 17 de abril de 2018] Disponible en: <http://www.dermis.net/dermisroot/es/1197358/image.htm>
33. Martínez Murillo Carlos. Propuesta de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento en hemofilia. *Gac Med Méx* Vol 140, suplemento no. 3, 2004. S139-145.
34. Allison P. Wheeler, David Gailani. Why Factor XI Deficiency is a Clinical Concern. *Expert Rev Hematol*. 2016 July; 9(7): 629–637.
35. Pagano Monica B., Konkle Barbara A., Yanyun Wu, Neil Josephson. Preoperative Management of Factor XI Deficiency with Therapeutic Plasma Exchange: A Case Report and Literature Review. *Journal of Clinical Apheresis* 31:579–583 (2016).



36. Scully Crispian, Diz Pedro, Giangrande Paul. Cuidados orales para personas con hemofilia o con una tendencia hereditaria. Federación Mundial de Hemofilia. Abril:2008 no.27
37. Coaguila Hernán Llerena, Mendiola Aquino Carlos. Agentes hemostáticos en cirugía periapical. Revisión de literatura. Rev Estomatol Herediana. 2015 Oct-Dic;25(4):318-26
38. Newscast Online Limited [Internet] [Consultado 17 abril de 2018]. Disponible en: <https://www.alamy.es/foto-un-hombre-morder-abajo-en-una-gasa-de-algodon-para-detener-el-sangrado-de-las-encias-despues-de-un-diente-extraido-99468175.html>
39. Mora Loya T.A., Trujillo F., Mora Sierra J. Eficacia y seguridad de la aplicación de subgalato y subsalicilato de bismuto como agentes hemostáticos después de la extracción quirúrgica de terceros molares. Revista ADM. Vol LX. No. 3 Mayo-Junio 2003. Pp. 90-94.
40. Dental cost [Internet]. [Consultado 17 abril 2018]. Disponible en: <https://www.dentalcost.es/hemostaticos/1179-viscostat-reposicion-ultradent.html>
41. Mcfarlane Medical Equipment. [Internet]. [Consultado el 17 abril del 2018]. Disponible en: <http://www.mcfarlanemedical.com.au/18543JO/SPONGOSTAN-DENTAL-%2810%2A10%2A10MM%29-24-----MS0005/pd.php>
42. Ultimate Dental. [Internet]. [Consultado 17 abril de 2018]. Disponible en: <https://www.ultimatedental.com/products/RacelletPellets.asp>
43. Technes medical. [Internet]. [Consultado el 17 abril de 2018]. Disponible en: <http://www.technesmedical.com.br/avitene-hemostatico>
44. Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2da edición. Haemophilia: Epub 6 JUL 2012



-
45. Dudeja Pooja, Kumar Krishan, Lakhanpa Manisha, Ali Sartaj. Endodontic management a haemophilic Patient-A Clinical Perspective. Journal of clinical and Diagnostic Research, 2014. Jul, vol 8(7); zd17-zd18.
46. Cano-Franco MA, Ortiz-Orrego GE, González-Ariza SE. Cuidado odontológico de pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación Rev. CES Odont 2017; 30(1): 30-40.