

5
2ej

Universidad Nacional Autónoma de México



ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES ZARAGOZA

ESTUDIO COMPARATIVO DEL MANEJO
ESTOMATOLOGICO DE PACIENTES PEDIATRICOS
CON HEMOFILIA CLASICA EN CUATRO DIFERENTES
INSTITUCIONES DE SALUD.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A N
MARTHA GONZALEZ MARTINEZ
NORMA PEREZ MORALES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

DICIEMBRE 1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

PAG.

I. PROTOCOLO

1.- Fundamentación del tema.....	6
2.- Planteamiento del problema.....	6
3.- Objetivo.....	6
4.- Hipótesis.....	7
5.- Material y método.....	7
6.- Cronograma.....	17

II. COMPONENTES DE LA SANGRE

1.- Eritrocitos.....	18
2.- Leucocitos.....	19
3.- Plaquetas.....	23

III. COAGULACION DE LA SANGRE

1.- Factores de la coagulación.....	24
2.- Mecanismo de la coagulación.....	25
a) Factor I - Fibrinógeno.....	28
b) Factor II- Protrombina.....	30
c) Factor III- Tromboplastina histica....	31
d) Factor IV - Calcio.....	32
e) Factor V - Proacelerina o factor la - bial.....	33

	PAG.
f) Factor VII - Proconvertina o factor-estable.....	34
g) Factor VIII - Factor antihemofílico..	35
h) Factor IX - Factor Christmas o componente trombotoplasmático del plasma....	36
i) Factor X - Factor Stuart-Prower...	37
j) Factor XI - Antecedente trombotoplas-tínico del plasma (PTA).....	38
k) Factor XII - Factor Hageman.....	39
l) Factor XIII - Factor estabilizante de la fibrina o Factor Laki-Lorand.....	41

IV. HEMOFILIA

1.- Definición de la hemofilia.....	41
2.- Historia de la hemofilia.....	42
3.- Genética de la hemofilia.....	44
4.- Clasificación de la hemofilia.....	48

V. HEMOFILIA TIPO "A" O CLASICA

1.- Características clínicas.....	53
2.- Diagnóstico.....	57
3.- Pronóstico.....	59
4.- Tratamiento.....	60
a) Sangre total.....	60

	PAG.
b) Plasma fresco congelado.....	62
c) Crioprecipitado.....	64
d) Concentrado liofilizado de Factor VIII.....	67
VI. RESULTADOS.....	70
VII. DISCUSION.....	78
VIII. CONCLUSIONES.....	80
IX. RECOMENDACIONES.....	81
X. BIBLIOGRAFIA.....	82

FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA.

El Cirujano Dentista como integrante del equipo de salud, tiene la necesidad de adquirir los conocimientos necesarios acerca de la hemofilia y de los diferentes tratamientos que hay para este padecimiento, ya que en cualquier momento una persona hemofílica, puede necesitar la atención del Cirujano Dentista y si éste no conoce a fondo el padecimiento, pone en peligro la vida del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes hemofílicos por su padecimiento necesitan de una atención especial, ya que tienen características particulares a nivel sistémico, por esto su atención está limitada a un medio hospitalario, en el cual se maneja al paciente bajo criterios establecidos y muy específicos, los mismos que deben conocer el Cirujano Dentista ya que su participación en el tratamiento Estomatológico y Preventivo son muy importantes para conservar la salud e integridad del mismo.

OBJETIVOS.

- 1) Conocer ampliamente el padecimiento (Hemofilia).
- 2) Conocer los tratamientos que existen para la hemo-

- 3) Manejo de pacientes hemofílicos por el Cirujano - Dentista.
- 4) Conocer si existe a nivel institucional diferencias en el tratamiento de los pacientes hemofílicos.

HIPOTESIS.

Si el paciente hemofílico tiene características específicas de su padecimiento, su manejo debe estar dado también por los mismos patrones en cualquier lugar.

MATERIAL Y METODOS.

Método Científico.

- 1) Investigación bibliográfica
- 2) Selección de 10 casos por institución de pacientes hemofílicos que se encuentran entre 3 y 14 años de edad.
 - a) Revisión y análisis de 10 expedientes de pacientes hemofílicos del I.M.S.S. (Hospital Pediátrico).
 - b) Revisión y análisis de 10 expedientes de pacientes hemofílicos del Hospital Infantil de México.

- c) Revisión y análisis de 10 expedientes de pacientes hemofílicos del I.S.S.S.T.E. (Hospital 20 - de Noviembre).
- d) Revisión y análisis de 10 expedientes de pacientes hemofílicos del D.I.F.

NOTA: Los datos que obtendremos de cada uno de los expedientes son los siguientes:

- Nombre del paciente
- Edad y sexo (sabemos que la hemofilia clásica se manifiesta en el sexo masculino y muy rara vez en el sexo femenino).
- Antecedentes personales patológicos
- Motivo de la primera consulta y fecha
- Tratamientos realizados y control
- Tratamiento estomatológico recibido y en qué condiciones se llevaron a cabo.

Los niños entre 3 y 14 años de edad presentan alteraciones buco-dentales y las más frecuentes son: Caries dental, parodontopatías, maloclusiones y algunas alteraciones de tejidos blandos.

- 3) Exámen clínico bucodental de la muestra.

Se hará el examen clínico bajo las siguientes condiciones:

A) Nombre

B) Edad y sexo

C) Tejidos Blandos

a) Glándulas: Sublinguales
Submexilares
Parótida

b) Mucosa : Masticatoria
Revestimiento
Especializada

c) Frenillos : Maxilar
Mandibular
Lingual

D) Tejidos Duros;

a) Relación de Molares

b) Malposición dentaria

c) Caries

d) Articulación temporomandibular

Otros.

4) Análisis y síntesis de resultados.

Instrumento a utilizar:

Forma No. 1: Ficha clínica (individual)

Forma No. 2: Ficha bucodental (individual)

Forma No.3: Registro de pacientes hemofílicos por --
institución.

Forma No.4: Especificación de la terapia de reempla-
zo.

Códigos a utilizar para la forma No.3 (registro de -
pacientes hemofílicos por institución)

--- Edad

Código

1 - 3 a 5 años

2 - 6 a 8 años

3 - 9 all años

4 - 12 a14 años

--- Terapia de reemplazo.

Código

5 - Globulina antihemofílica liofilizada
o Hyland.

6 - Plasma

7 - Crioprecipitado

8 - Sangre

9 - Acido epsilon-amónocaproico (Amicar)
y esteroides.

--- Auxiliar de terapia de reemplazo

Códigos

- 10 - Trombina sola o con espuma de fibrina (tópica).
- 11 - Dedo de guante
- 12 - Gasa envaselinada.

--- Tratamiento general (que recibieron cuando presentaron las siguientes alteraciones)

Código

- 13 - Hemartrosis
- 14 - Sangrado al exterior por diferentes vías
- 15 - Hematomas
- 16 - Traumatismos.

--- Tratamiento Estomatológico

Códigos

- 17 - Protección específica
- 18 - Operatoria Dental
- 19 - Coronas
- 20 - Exodoncias
- 21 - Recubrimiento pulpar indirecto y directo

- 22 - Pulpotomía
- 23 - Pulpectomía
- 24 - Tratamiento ortodóntico
- 25 - Tratamiento protésico
- 26 - Cirugía menor

Abreviatura para el empleo de la forma No. 4 (especificación de la terapia de reemplazo).

- U - Unidad
- T - Cantidad
- VA - Vía de administración (I.V., I.M., V.O.)
- T Po - Tiempo preoperatorio
- T O - Tiempo operatorio
- T Pt - Tiempo Postoperatorio
- T Ph - Tiempo Postoperatorio hogar

FORMA No. 1

FICHA CLINICA
(Individual)

Institución:

Expediente No.:

Nombre del paciente

Edad:

SEXO:

- Antecedentes Heredo-familiares
- Antecedentes personales patológicos
- Motivo de la primera consulta y fecha
- Terapia de reemplazo y forma de uso
- Tratamiento estomatológico recibido y cuidados postoperatorio.

FORMA No. 2

FICHA BUCODENTAL
(individual)

Institución

Expediente No.

Nombre del paciente

Fecha

Edad:

Sexo:

- Tejido Blandos

Glándulas : Submaxilares
Sublinguales
Parótidas

Mucosa : Masticatoria
Revestimiento
Especializada

Fenillos : Maxilar
Mandibular
Lingual

- Tejidos Duros

Articulación Temporomandibular

Oclusión : Molares Derecho:
Caninos Derecho:

Izquierdo:

Izquierdo:

Dientes Ant:

Malposición dentaria:

Caries:

Otros:

C R O N O G R A M A

TIEMPO	Febrero	ABRIL	Junio, Ju- lio, Agosto, Sept.	Octubre	Diciembre	Enero	Febrero
ACTIVIDADES	Marzo	Mayo	Noviembre				Marzo
Aceptación y registro del tema							
Investigación Bibliografica							
Revisión de casos clínicos en las Instituciones estudiadas							
Integración de información bibliográfica y casos clínicos							
Revisión							
Corrección							
Análisis							
Otros							

LA SANGRE.

La sangre se presenta como un líquido viscoso de consistencia homogénea, es una forma especializada de tejido conectivo que incluye elementos formes (células) y una substancia intercelular líquida que es el plasma sanguíneo; aproximadamente el 55% de la sangre es líquido y el 45% está formado por elementos formes celulares y éstos se forman con los tejidos hematopoyéticos.

La sangre es vehículo para transportar gases respiratorios, materiales nutritivos, desechos metabólicos y varias substancias producidas por las células; distribuye el calor del cuerpo; el volúmen de sangre en el adulto es de aproximadamente 5 litros.

Las células sanguíneas se clasifican en eritrocitos, plaquetas y leucocitos (estos son de cinco tipos: Neutrófilos (polimorfos), eosinófilos y basófilos que son granuloso y los no granuloso que son linfocitos y monocitos.

ERITROCITOS: Son células pequeñas en forma de discos circulares y bicóncavos, son altamente diferenciados, anucleados en la sangre fresca; miden aproximadamente 1 y 9 μ de es

pesor y 8,5 u de diámetro.

La función de los eritrocitos es la de transportar el oxígeno y del anhídrido carbónico, se efectúa por medio de un pigmento citoplasmático que contiene hierro que es la hemoglobina, se dice que es proteína conjugada porque está formado por la proteína Globina unida al pigmento Hem; en el eritrocito, además de la hemoglobina hay una pequeña cantidad de otra proteína y algo de material graso.

La constitución molecular particular del complejo coloidal homogéneo que lo llena hace que la célula sea blanda y elástica. En la sangre hay de 500 a 1000 veces más eritrocitos que leucocitos, en individuos normales hay cinco millones de eritrocitos por milímetro cúbico de sangre.

Los eritrocitos tienen que captar y ceder oxígeno y bióxido de carbono con gran rapidez, pues la absorción liberación de estos gases ocurre entre la célula y el plasma a través de la superficie de la membrana celular.

LEUCOCITOS: Los corpúsculos sanguíneos con color se llaman leucocitos, se encuentran en el organismo en menor número que los eritrocitos; hay de siete a ocho mil por milímetro cúbico en sangre.

Existen cinco clases de leucocitos que son: Neutrófilos (polimorfos), eosinófilos y basófilos que forman el grupo de los leucocitos granulados y los no granulados que son: Linfocitos y monocitos.

NEUTROFILOS (polimorfos). El Citoplasma contiene granulaciones que contienen enzimas (proteasa, hidrolasa, lisozimas) cuya característica es la de ser un agente muy activo y agresivo contra las paredes bacterianas; ésta propiedad es conocida como fagocitosis, además, contiene numerosas enzimas capaces de producir energía que es utilizada para producir moléculas de la familia de los peróxidos.

La función principal de los neutrófilos es la de destruir los agentes infecciosos, microbios, levaduras, etc.

Eosinófilos. Constituyen del 1 al 3% de los leucocitos, en los individuos, se encuentran de 150 a 450 por milímetro cúbico de sangre y son más grandes que los neutrófilos.

Los eosinófilos empiezan su función cuando dejan el torrente circulatorio y entran en los tejidos, éstos intervienen de alguna manera en los procesos anafilácticos, pues cuando más se han encontrado, es en los sitios en que se desencadena una reacción alérgica, y en la sangre.

Los eosinófilos son atraídos hacia los complejos libres de antígeno y anticuerpo y pueden fagocitar éstos. Aunque se sabe que intervienen en las respuestas inmunológicas, esto no ha sido demostrado completamente.

Basófilos. Los basófilos comprenden solo el .5% -- aproximadamente de los leucocitos de la sangre, son del -- mismo tamaño que los neutrófilos; la mitad de la célula es -- tá constituida por el núcleo, normalmente es de forma irregular.

Los basófilos son fagocíticos y sus gránulos contienen algunas enzimas lisosómicas, como la heparina; y la histamina que produce contracción muscular y un aumento en la permeabilidad capilar, si esta reacción es de gran magnitud y generalizada puede causar colapso vascular y muerte.

Linfocitos. Son los leucocitos más pequeños, se encuentran de 20 a 25 linfocitos por milímetro cúbico en sangre; son células activamente ameboides y atraviesan los capilares a través de su endotelio; se encuentra en los tejidos conectivos fibroso, laxo, perilinfático y en especial en el tejido reticular de los órganos linfáticos en donde se originan.

Hay dos tipos de linfocitos: Linfocitos T, que se presentan en su superficie una substancia característica llamada O y no segrega anticuerpos o muy pocos, los llamados linfocitos B no poseen la sustancia característica y segregan anticuerpos, su tiempo de vida es muy variable, éstas células están programadas para la función de inmunidad específica y cada linfocito reacciona con una sustancia llamada antígeno. Los antígenos son sustancias químicas extrañas al organismo.

Todos los linfocitos nacen en la médula ósea y están programados para reconocer un antígeno.

La familia de los linfocitos está presta a cumplir sus dos funciones: La de la inmunidad humoral para los linfocitos B, ésta función no puede ejecutarse más que en presencia del antígeno correspondiente, en su ausencia, las células están inertes, no se dividen y no se efectúa ningún trabajo, su tiempo de vida es muy largo.

Monocitos. Son menos numerosos y más grandes que los linfocitos, constituyen del 2 al 6% de todos los leucocitos de la sangre, se reúnen en los tejidos inflamados más lentamente que los neutrófilos, cuando se encuentran en el tejido conectivo no se pueden distinguir de los macrófagos.

La vida media del monocito en el torrente vascular - es aproximadamente de tres días.

PLAQUETAS. Son pequeños elementos sanguíneos ovoides, biconvexos, hay 250 mil plaquetas por milímetro cúbico de sangre, su período de vida es de aproximadamente diez días.

Las plaquetas participan en la formación del coágulo sanguíneo, disminuyen en algunos desordenes sanguíneos incluyendo varias formas de anemia.

La hemostásis normal parece depender de la síntesis de prostaglandinas plaquetarias, son fragmentos de megacariocitos, células muy voluminosas de la serie hematopoyética formadas en la médula ósea.

La función de las plaquetas es uno de los dispositivos útiles del organismo pues impiden las hemorragias y -- las roturas vasculares. Cuando hay interrupción del revestimiento normal (células endoteliales), las plaquetas se adhieren en ese nivel (adhesividad) y se pegan entre sí, pierden su membrana y se funden en una sola masa gelatinosa que obstruye la lesión (metamorfosis viscosa).

Las plaquetas son necesarias para la coagulación en la fase 1 de la retracción del coágulo.

Factores de la coagulación.

La coagulación de la sangre es un fenómeno natural-
importantísimo mediante el cual la activación de los fac-
tores de la coagulación y los corpúsculos de la sangre --
(glóbulos rojos o leucocitos, glóbulos blancos o eritrocí-
tos y plaquetas) detienen la salida de la sangre por un -
vaso lesionado, mediante la formación de un coágulo o gru-
mo que tapona el punto lesionado del vaso.

Nomenclatura para los factores de la coagulación.

- I - Fibrinógeno
- II - Protrombina
- III - Tromboplastina hística, tromboplastina, protrombi-
nasa.
- IV - Calcio
- V - Factor VII, proconvertina, acelerador sérico de la
conversión de la protrombina (SPCA), factor esta-
ble .
- VIII - Factor antihemofílico (AHF), globulina antihemofi-
lica (AHG).
- IX - Factor Christmas (PTC), componente tromboplastíni-
co del plasma (autoprotrombinasa II).
- X - Factor Stuart-Prower, autoprotrombina C (autopro-

trombina III)

- XI - Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA)
- XII - Factor Hageman (HF)
- XIII - Factor estabilizador de la fibrina, fibrinasa, factor de Laki-Lorand.

MECANISMO DE LA COAGULACION

El proceso de la coagulación sanguínea es un mecanismo de activación enzimática en cadena, que puede ser iniciado por diversas causas llevando a la formación de un coágulo de fibrina.

Esta activación de los factores plasmáticos de la coagulación no se produce como un fenómeno independiente y aislado, sino relacionado e influenciado por cambios en los elementos celulares sanguíneos, especialmente en las plaquetas, en los vasos sanguíneos y en la hemodinámica, constituyendo en su conjunto el mecanismo de la hemostasia.

La coagulación de la sangre ocurre en tres fases:

- a) La primera se desarrolla en la actividad de tromboplastina por acción de los factores de coagulación de la sangre y por adhesión de jugos y plasma tisulares de los sistemas sanguíneos (intrínseco y tisular extrínseco) res -

ponsables del mecanismo desarrollado de la actividad tromboplastina , pudiéndose separar en vitro.

b) La segunda fase de la coagulación sanguínea es la conversión de protrombina en trombina. La producción de -- trombina a partir de la protrombina ocurrirá en presencia de actividad de tromboplastina y de iones de calcio.

c) La tercera fase de la coagulación sanguínea es la conversión de fibrinógeno en fibrina por acción de la trombina.

FASE I : FORMACION DE TROMBOPLASTINA.

MECANISMO EXTRINSECO. Se inicia cuando la sangre entra en contacto con elementos tisulares, se cambia el factor VIII y el calcio iónico formando un complejo enzimático capaz de activar el factor Xa que adquiere actividad -- proteásica, formada con calcio. Factor V y fosfolípidos, un principio convertidor de protrombinasa y genera la trombina (Factor XII activado).

MECANISMO INTRINSECO. Ocurre cuando la sangre tiene mínimo contacto con factores tisulares, se inicia por la -- acción del factor XII (Hageman) que se activa y se convierte en factor XII activado por diversas enzimas, adquiere -

una actividad protéasica que ejerce principalmente el factor (PTA) que convierte en Factor XIa (Factor XI activa -- do) o factor de contacto, continúa la reacción en cadena -- activando el FIX más calcio, se convierte en FIXx (Factor -- IX activado) y se une posteriormente al factor VIII, fosfolípidos más calcio, forman un complejo activador de factor X que se convierte en factor XIa (Factor XI activado), éste más fosfolípidos, calcio y factor V es capaz de degradar la protrombina (Factor II).

FASE II : CONVERSION DE PROTROMBINA A TROMBINA.

El factor X activado (FXs) por vía intrínseca o extrínseca es capaz a su vez de activar en forma directa a la protrombina (F II), pero esta acción se acelera y aumenta marcadamente en presencia de factor V , fosfolípidos y calcio en los cuales forman un complejo activador de la -- protrombina o potrombinasa.

La protrombina es degradada por la protrombinasa y -- actúa sobre el fibrinógeno (FI) transformándola en fibrina.

FASE III : ACCION DE LA TROMBINA PARA FORMAR FIBRINA.

La trombina actúa sobre el fibrinógeno formando moléculas de fibrina que tienen la capacidad de polimerizarse

entre ellas, constituyendo largos hilos de fibrina que forman el retículo de coágulo, uniendo a éste, el factor estabilizante de fibrina (F XIII) actuando entre las moléculas de fibrina, produce una red en tres dimensiones de hilos de fibrina y aumenta la resistencia de éstos.

Los hilos de fibrina se adhieren a la superficie lesionada de los vasos sanguíneos aprisionando dentro de la red de glóbulos rojos, plaquetas y plasma, así el coágulo se fija a la abertura vascular e impide la pérdida de sangre.

MECANISMO DE ACCION

FACTOR I - FIBRINOGENO.

Este es el único factor de la coagulación de plasma presente en cantidad suficiente para permitir su medición en términos de miligramos de proteína.

Es una proteína netamente plasmática, tipo globulina, coagulable por la trombina, migra entre las fracciones globulínicas beta y gamma, se presenta en el plasma en una concentración de 250-400 mg/100 cm³, aunque sus margenes normales varían de acuerdo al método que se utilice para su determinación. Los niveles de fibrinógeno del plasma --

son extremadamente sensibles a las agregaciones, incluso las poco importantes, algunas de las cuales, por ejemplo, infecciones ligeras que no amenazan aparentemente la función hemostática. Esta respuesta justamente con los resultados del estudio de mecanismo similares en animales más primitivos sugerirían que el fibrinógeno se ha desarrollado a partir de sistemas destinados a proteger al individuo frente a los peligros más variados para la integridad corporal que el fallo hemostático, prestando apoyo a este concepto los numerosos enlaces entre los mecanismos de coagulación y otros sistemas enzimáticos.

El peso molecular del fibrinógeno es de 350,000; la molécula es enlongada y comprende tres pares de cadenas de polipéptidos, ésta molécula mide 700 a 900 Å⁰, su punto -- isoelectrico es de PH 5.5; es precipitado del plasma a 56 °C, temperatura a la que es parcialmente desnaturalizado.

Es producido en el hígado, pero no necesita de la vitamina K para su síntesis. No es absorbida por el sulfato de barioni el hidróxido de aluminio, por lo que se presenta en el plasma absorbido en estas sustancias, se consume durante la coagulación, no hallándose en el suero.

FACTOR II - PROTROMBINA.

Es una glicoproteína, es el precursor de la trombina, la molécula contiene cantidades importantes de hidratos de carbono; parece que existe como cadena polipéptica única, y la conversión en trombina es afectada por la escisión de la molécula con aparición de un nuevo aminoácido terminal N.

La protrombina es estable al calor, aunque pierde mucha de su actividad a temperaturas relativamente altas, se deteriora rápidamente al mantenerse al plasma bajo las condiciones usuales, su peso molecular se ha estimado entre -- 52,000 a 70,000 y su concentración en el plasma es alrededor de 20 mg.

Una unidad de protrombina se ha definido como la cantidad de protrombina capaz de formar una unidad de trombina.

El plasma contiene aproximadamente 350 unidades de protrombina por milímetro, la protrombina al igual que los factores VII, IX, y X, es uno de los factores dependientes de la vitamina K, todos necesitan de la vitamina K para su síntesis que probablemente tiene lugar en el hígado, la protrombina y los factores antes mencionados comparten la propiedad de ser fácilmente absorbidos por las tierras alcalinas como -

el hidróxido de aluminio, el hidróxido de magnesio , el sulfato de bario y el fosfato cálcico de los que pueden desprenderse fácilmente. La vitamina K actúa probablemente como un catalítico, puesto que no ha podido demostrar la incorporación de ella en la molécula de protrombina, se consume durante la coagulación y en el suelo únicamente se hallan trazas.

La protrombina es uno de los factores afectados por las drogas orales anticoagulantes, como son los derivados cumarínicos y las hidantoínas; sin embargo, hoy se sabe que estas drogas deprimen no solo la protrombina sino también a los factores VII, IX y X en el orden de mayor depresión a menor, siendo precisamente la protrombina la menos afectada por aquellos.

FACTOR III - TROMBOPLASTINA HISTICA

Se deriva de extractos tisulares después de un traumatismo , los tejidos más ricos en tromboplastina son el cerebro, el pulmón y la placenta que están asociados con la fracción microsómica, la indole de éste factor no está bien conocida; las tromboplastinas han sido producidas en cultivos de tejido de varias estirpes celulares, por ejemplo, fibroblastos y leucocitos. La actividad tromboplastinica es

tá presente en todo tejido animal, así como también en microorganismos y en veneno de serpiente, la actividad tromboplastínica hística depende de dos componentes separados, un líquido termoestable y una porción proteínica termolábil, la separación de estos dos componentes o agentes redundando en la pérdida de actividad tromboplastínica, que se recupera con su recombinación. La interacción entre el componente proteína y el factor plasmático VII y el factor X, determina la conversión del factor X en su forma activa, no se ha reconocido ningún déficit de tromboplastina hística-productor de hemorragia.

FACTOR IV - CALCIO

Los iones calcio son necesarios para desarrollar actividades tromboplastínicas en concentraciones entre 5 y 20 mg. Porque una disminución de este factor, no produciría las reacciones siguientes en el mecanismo de la coagulación.

La eficiencia de oxalatos y citratos como anticoagulantes dependen de su capacidad de fijar al calcio; no está todavía claramente establecido si el calcio actúa como catalítico o si interviene en las reacciones químicas.

FACTOR V - PROACELERINA O FACTOR LABIL

Es una globulina que por su labilidad se ha hecho difícil su purificación y sus propiedades moleculares no están bien establecidas, electroforéticamente migra entre -- las globulinas gamma y beta.

Los niveles de proacelerinas (V) tienden a estar reducidos en la insuficiencia hepatocelular y se cree que el factor es producido en el hígado, no dependiendo de la vitamina K para su síntesis .

Por su condición termolábil, la proacelerina (V) no figura en cantidades útiles en la sangre o plasma conservado en las condiciones habituales, pero existe a una concentración razonable en el plasma fresco congelado durante varios meses, este factor se consume durante la coagulación, no es absorbido por el sulfato de bario ni el hidróxido de aluminio, la vida media de la actividad de la proacelerina ha oscilado entre 12 y 36 Hrs.

El Factor V o Proacelerina junto con otros factores- (FV, FX, FIII y FII) producen la protrombinasa.

La proacelerina comparte ambas propiedades con AHF - (VIII) así mismo al igual que éste factor su actividad es-

estimulada por la presencia de pequeñas cantidades de trombina, insuficientes por sí, para causar coagulación, siendo destruida por exposición a la plasmina, lo que explicaría los niveles reducidos de los dos factores a veces asociados en asociación con hiperplasminemia. Según se indica, la proacelerina (V) y el AHF (VIII) comparten un cierto número de propiedades y muy rara vez ocurre un déficit hereditario combinado de los dos factores, esto podría sugerir que los dos factores comparten una fase o fases comunes, sin embargo, debería observarse que a pesar de sus propiedades similares, el factor V no existe en las preparaciones por crioprecipitación del F VIII.

FACTOR VII - PROCONVERTINA O FACTOR ESTABLE

Es una globulina muy estable, su peso molecular se ha calculado en menos de 60,000, electroforéticamente migra entre las globulinas alfa y beta, es uno de los factores dependientes de la Vitamina K y por lo tanto es producida en el hígado, no se consume durante la coagulación, persistiendo tanto en el plasma como en el suero, es activo solo en presencia de factor III, es muy sensitivo a las drogas cumáricas siendo el primer factor deprimido, es absorbido por las tierras alcalinas junto con otros factores dependientes de la Vitamina K y se desprende con ellos

fácilmente, es el factor de la coagulación que participa solamente en la vía extrínseca. La purificación de éste factor se ha conseguido por métodos cromatográficos, al igual que la trombina, se considera que existe como un par de cadenas polipépticas enlazadas; no se ha establecido firmemente la naturaleza de su interacción con la tromboplastina histica y el factor X. La cantidad de factor VII presente en las mezclas de incubación de las tres sustancias, determina el grado de aparición de actividad de conversión de la protrombina, pero no el nivel final conseguido y por lo tanto puede ser que el factor VII catalice la reacción entre la tromboplastina histica y el factor X. Infiuye sobre la velocidad de formación de la tromboplastina estrínseca.

El factor VII se establece en el plasma total durante la conservación, la vida promedio de factor VII es muy breve siendo del orden de dos horas.

FACTOR VIII - FACTOR ANTIHEMOFILICO

Es una beta globulina bastante lábil al almacenamien to, se consume durante la coagulación, por lo tanto se encuentra en el plasma solamente, no es absorbido por los -

compuestos inorgánicos precipitantes, su actividad disminuye rápidamente en el plasma como en la sangre completa durante el almacenamiento usual en los bancos de sangre. A las 12 Hrs., de almacenamiento a 4 °C pierde alrededor del 51% de su actividad, es estable en plasma fresco conservado a menos 30 °C; no es absorbido por el sulfato de bario y no se sabe exactamente donde es producido, aunque existen evidencias suficientes para considerar que es sintetizado por el sistema retículo histiocitario, principalmente por los ribosomas del endotelio vascular.

Constituye el tipo más común de deficiencia grave de la coagulación, la forma de conservación de este factor es en la forma de crioprecipitado. Activa la formación de lipoproteínas tromboelásticas.

FACTOR IX - FACTOR CHRISTMAS O COMPONENTES TROMBO --
PLASMÁTICO DEL PLASMA.

Al igual que el factor VIII es una beta globulina, es un factor estable que no desaparece durante la coagulación, no se destruye al envejecer el plasma, por consiguiente existe en el plasma y no disminuye en éllos conservándose a 4 °C durante dos semanas, al igual que los demás factores dependientes de la vitamina K para su sín-

tesis se produce en el hígado y puede ser absorbido del plasma o suelo en sales de tierras alcalinas, es deprimido por las drogas cumarínicas entre otras; su peso molecular se ha estimado en 110,000, la vida media del factor de Christmas infundido en el plasma es más larga que la del AHF y varía entre 20 y 40 horas, así mismo el factor-Christmas es considerablemente más estable almacenado que el AGF y por lo tanto el plasma tiene mayores posibilidades de servir para fines terapéuticos.

Su deficiencia origina la hemofilia B o enfermedad de Christmas, la cual constituye después de la hemofilia clásica (deficiencia de factor VIII), la deficiencia congénita más frecuente entre los factores de la coagulación. Activa la formación de lipoproteínas tromboplastínicas.

FACTOR X - FACTOR STUAR-PROWER

Es una alfa globulina relativamente estable, que no desaparece durante el proceso de la coagulación, detectándose tanto en el plasma como en el suero; se absorbe con sulfato de bario e hidróxido de aluminio, se produce en el hígado y necesita al igual que los factores II, VII, y IX de la vitamina K para su síntesis, es afectado por los anticoagulantes orales, su actividad parece estar relacio

nada con la del factor VII, factor con el cual tiene muchas propiedades en común, por lo que su diferenciación debe hacerse cuidadosamente.

La forma inactiva circulante de éste factor es convertida en su forma activa por la reacción entre él y su forma inactiva en presencia del factor VII (vía extrínseca) o alternativamente por el producto de la interacción del factor Christmas activado (IX), AHF (VIII), fosfolípidos y calcio (vía intrínseca). Así el factor X representa un punto de convergencia de los mecanismos extrínseco e intrínseco, además puede ser activado por la tripsina o el veneno de la víbora de Russel, la vida media del agente transfundido a sujetos con déficit de dos a tres días influye sobre el suministro de tromboplastina intrínseca (plasma) esencial para la actividad tromboplastina del cerebro, pulmón y plaquetas.

FACTOR XI - ANTECEDENTE TROMBOPLASTINICO DEL PLASMA-
(PTA)

Es una beta₂ globulina, no se produce durante el proceso de la coagulación, ni es absorbido por el sulfato de bario ni el hidróxido de aluminio, aunque sí por otros materiales (celita, vidrio y bentonita) por lo que se en --

cuentra en el plasma, en el suero y en el plasma absorbido por los compuestos precipitantes inorgánicos, es termoestable conservándose en el plasma fresco congelado hasta por dos años y aún en el plasma guardado a temperatura ambiente la pérdida de su actividad es por varias semanas. Se ha hecho ver que conservándolo a 4°C durante algunas semanas, su actividad aumenta más, siendo éste un problema para poder detectar pacientes con deficiencia del factor XI (hemofilia C) con plasma o sueros que por algún motivo tengan que estar refrigerados algunas semanas, este factor en unión del factor XII (Hageman) constituyen los dos factores de contacto del sistema de coagulación. Toma parte en la formación de la protombinasa.

FACTOR XII - FACTOR HAGEMAN

Este factor migra entre las beta y gamma globulinas, es un factor relativamente estable que no desaparece durante el proceso de la coagulación, circula en el plasma en su forma inactiva, tiene al parecer un peso molecular de aproximadamente 80,000. Este es absorbido por la celita, la bentonita y el vidrio, más no por el sulfato de bario ni por el hidróxido de aluminio, se desconoce el mecanismo por el cual las superficies extrañas activan el-

agente y no se sabe qué agente es el responsable de la activación del factor Hageman en el organismo; el contacto con la piel posiblemente en virtud de la acción del cebo, puede convertirlo en su forma activa, como puede hacerlo el colágeno, un efecto que se ha revelado dependiente de los grupos carboxílicos libres. Se ha sugerido que el colágeno expuesto por herida a las paredes del vaso sanguíneo , puede desempeñar un papel en la iniciación de la -- coagulación tras una herida.

La contribución del factor Hageman activado, al mecanismo de coagulación es la conversión de PTA (XI) en su forma activada, además, el factor Hageman tiene un amplio margen de actividades, parecen entrelazar varios sistemas enzimáticos en el organismo. En pocas palabras, el factor Hageman puede estar asociado con la inducción de actividad fibrinolítica, la activación de la C_1 esterasa (primer componente del complemento) la producción del dolor, la vasolidatación y la permeabilidad vascular aumenta y la migración de los leucocitos a través de las paredes vasculares , por lo tanto proporciona enlaces entre el sistema de coagulación . La fibrinólisis es una encima que convierte al PTH (antecedente tromboplastínico del plasma) de inactivo en activo.

FACTOR XIII - FACTOR ESTABILIZANTE DE LA FIBRINA, FIBRINASA, FACTOR LAKI-LORAND.

Es un alfa₂ globulina presente en el plasma y prácticamente ausente en el suero. Es activado por la trombina, sin su presencia el coágulo de fibrina no se forma correctamente. Su principal papel es consolidar el coágulo final haciendolo insoluble en urea, si el factor XIII está ausente, la unión resulta laxa, fraccionada y soluble en urea, prueba que se utiliza para demostrar su deficiencia. El déficit hereditario del factor XIII está a menudo asociado con una grave tendencia a sangrar, particularmente después de seccionar el cordón umbilical, la hemorragia intracraneal es frecuente, hemorragia retardada después de un traumatismo y la curación deficiente de las heridas con formación de cicatrices anormales distendidas. La vida media del factor estabilizador de fibrina es de varios días y solo diminutas cantidades son suficientes para mantener la hemostasia normal.

DEFINICION DE HEMOFILIA

El término hemofilia, fue durante muchos años aplicado en sentido restringido a una alteración ligada al sexo, propia de varones caracterizada por hemorragia excesiva -

existente desde la infancia y una prolongación del tiempo de coagulación de la sangre.

Es una grave enfermedad de la sangre de carácter hemorrágico que consiste esencialmente en un retardo intenso del fenómeno de la coagulación de la sangre extrabasa-da por hemorragia, cursa , por lo tanto, con gran facilidad para padecer hemorragias abundantes y a veces incoer-sibles y con lesiones de los vasos sanguíneos.

Esta definición ha variado mucho desde las primeras definiciones hasta la más moderna que da Igram: " que es un desorden recesivo de la coagulación ligado al sexo, en el que la actividad biológica del factor VIII está reduci-do debido a que su molécula, aunque esté presente, es fun-cionalmente imperfecta.

Esta definición puede ser también aplicada para el - Factor IX.

HISTORIA DE LA HEMOFILIA.

La hemofilia se identificó desde los tiempos bibli -cos cuando los rabinos permitían que no se efectuara la -circuncisión en varones, si dos o más de sus hermanos ha-

bían sufrido hemorragía mortal por el procedimiento.

Esta enfermedad se difundió durante el siglo pasado-entre los miembros de las casas reales europeas, debido a la mutación que sufrió la reina Victoria de Inglaterra, la cual se convietió en portadora y transmisora del problema a su descendencia.

El cuadro específico de herencia de la hemofilia se descubrió en 1803 y la enfermedad recibió su nombre por - un médico alemán en 1828, sin embargo en 1937 se identificó que el transtorno era secundario a deficiencia de una-globulina plasmática y no anomalía planquetaria o vascular.

La división de la hemofilia en dos entidades dife- rentes : Deficiencia de F VIII o de F IX, fue sospechada- en Argentina desde 1944 por Castex y colaboradores y fue- confirmada posteriormente.

En 1947 Quick y Brinkhous, independientemente sugi- rieron que la globulina antihemofílica y las plaquetas -- reaccionaban de algún modo para generar tromboplastina en la sangre.

Hacia 1952 éstos y otros investigadores definieron a la hemofilia como una enfermedad hemorrágica ligada al --

sexo, caracterizada por un tiempo normal de protrombina y una defectuosa conversión de protrombina a trombina, siendo debida la anomalía a una deficiencia de globulina anti hemofílica.

GENETICA DE LA HEMOFILIA

La hemofilia se transmite en forma recesiva ligada - al sexo y debido a esta forma de herencia se puede concluir que:

- 1) Todas las hijas de un hemofílico son portadoras, pero no presentan signo ni sintoma clinicos del trastorno.
- 2) Todos los hijos varones de un hemofílico son normales, ya que el varón sólo debe recibir el cromosoma X de la madre normal.
- 3) Aproximadamente la mitad de las hermanas de un hemofílico son portadoras.
- 4) Aproximadamente la mitad de las hijas de una portadora serán también portadoras.
- 5) Aproximadamente la mitad de los hijos de una portadora serán hemofílicos.

En los casos poco frecuentes en que se ha establecido

el diagnóstico de hemofilia en la mujer, se ha podido demostrar algunas de las siguientes situaciones:

- a) Producto de sexo femenino de la unión de una mujer portadora y un hombre con hemofilia.
- b) Producto XO (Síndrome de Turner) de una mujer portadora.
- c) Defecto del Factor VIII, en 3 generaciones sucesivas de mujeres (lo que correspondía a transmisión como factor dominante) en quienes no se pudo demostrar enfermedad de Von Willebrand, (es el déficit moderado a grave del F. VIII que se combina con un trastorno capilar lo que produce un tiempo de sangrado alargado.
- d) Demostración de hemofilia en una persona XY, con caracteres sexuales femenino testículos feminizantes.

La otra forma para que se produzca este problema tanto en hombres como en mujeres es a través de una mutación espontánea, la cual puede deberse a la mutación en el gen de uno o de ambos padres.

Cerca de un 30% de los varones hemofílicos no presentan historia familiar de sangrado, ya sea porque se --

trata de mutaciones espontáneas o porque la incidencia de hombres en esas familias es tan baja, que no ha permitido la manifestación clínica del padecimiento, aunque en su gran mayoría, las portadoras de hemofilia no presentan -- diátesis hemorrágica.

Biggs reporta que en su pequeño porcentaje de ellas se encuentra el sangrado postraumático debido a los bajos niveles de actividad biológica de los Factores VIII y IX.

CLASIFICACION DE LA HEMOFILIA

HEMOFILIA A

Es una alteración hemorrágica debida al déficit de globulina antihemofílica (AHG), es más frecuente entre los blancos, se manifiesta casi exclusivamente en los varones y se transmite como un gen recesivo ligado al sexo por la mujer.

Es una alteración hereditaria del proceso formador de tromboplastina hemática debido a un déficit congénito de globulina antihemofílica. Se transmite al varón por medio de hembras portadoras asintomáticas, las cuales poseen una concentración normal de globulina antihemofílica.

La hemofilia clásica abarca cerca de 80% de los trastornos hereditarios de la coagulación.

La hemofilia clásica A se clasifica en tres grupos:

- Graves, tienen menos del 1% de factor VIII y la mayoría de los pacientes sufren hemartrosis, tienen una historia de hemorragia desde la infancia.

- Moderados es de 1 a 5% de Factor VIII, estos pacientes sufren de hemartosis ocasional pudiendo llegar a la edad adulta sin deformaciones mutilantes.

- Leves es de 6 a 30% de factor VIII, estos pacientes llevan casi una vida normal, su diagnóstico se hace por lo regular en la adolescencia, con frecuencia se hace el diagnóstico cuando se presenta una hemorragia seguida de una extracción dentaria o cualquier otra cirugía menor.

HEMOFILIA B

(Deficiencia del Factor IX, Enfermedad de Christmas).

(Déficit del componente trombosplástico)

Es una enfermedad hemorrágica caracterizada por una deficiencia de la actividad del Factor IX en la cual es necesaria su presencia, junto con otros factores para formar la trombosplastina. Esta enfermedad se hereda como un carácter recesivo ligado al sexo. Su presencia se limita a los varones y se transmite por un portador del sexo femenino.

- Características Clínicas.

Comprende alrededor del 15% de todas las hemofilias y su cuadro clínico es indistinguible de la hemofilia clásica. La hemartrosis es un signo frecuente, el tiempo de coagulación se halla alargado y el consumo de protrombina es anormal (debido a una formación deficiente de trombo - plastina).

La anomalía se diagnóstica por una prueba de generación de tromboplastina. El déficit de Factor IX puede combinarse con déficit de protrombina y un factor estable -- (VII) en los recién nacidos afectados de enfermedad hemorrágica y en los pacientes con hepatopatías.

- Datos de laboratorio.

Se emplean las mismas pruebas para el diagnóstico de la hemofilia A, con la excepción, naturalmente del Factor VIII, el diagnóstico definitivo se basa en el ensayo del Factor IX en lugar del VIII.

En contraste con la hemofilia A, la anomalía en el PTT (tiempo de protrombina) es corregida por suero pero no por plasma absorbido; y en la prueba de generación de tromboplastina, la anomalía reside en el suero y no en el plasma absorbido. El tiempo de trombina es normal, a veces

prolongado en 1 a 2 segundos.

HEMOFILIA C

(Deficiencia de Factor IX, deficiencia de antecedente plasmático de la tromboplastina o PTA, Síndrome de Rosenthal).

La hemofilia tipo C es un estado hemorrágico; consiste en un defecto de Factor XI (PTA) el cual es necesario para la formación de tromboplastina, este déficit se presenta como una anomalía hereditaria, se transmite genéticamente como dominante autosómico. La recepción del gen anormal de cualquiera de los progenitores causa la enfermedad, ésta se observa en ambos sexos.

La deficiencia de los Factores XI, IX, VIII dificulta el desarrollo de una actividad de tromboplastina adecuada durante la primera fase de la coagulación.

- Características Clínicas.

Las manifestaciones suelen ser muy leves, y las más comunes son: equimosis, epistaxis y menorragia.

Hay periodos durante los cuales no se produce hemo -

rragia a pesar de traumatismos mayores.

En raros casos las epistaxis o las hemorragias después de traumatismos pueden amenazar la vida.

- Datos de laboratorio.

Plaquetas, prueba de fragilidad capilar, tiempo de hemorragia, retracción de coágulo y el fibrinógeno son -- normales.

El PTT (Tiempo de protrombina) es prolongado.

Los ensayos de factor VIII y IX son normales.

El diagnóstico definitivo se hace mediante la prueba de generación de tromboplastina que es anormal.

HEMOFILIA TIPO "A" O CLASICA.

Cuando por una alteración genética existe deficiencia del Factor VIII de la coagulación (Globulina antihemofílica), se presenta el estado hemorrágico conocido como hemofilia clásica o hemofilia "A", se hereda con carácter recesivo ligado al X (ligado al sexo). Los genes patológicos se encuentran en los cromosomas X de donde se derivan el hecho ya conocido, de que la mujer transmite la enfermedad sin padecerla y el hombre la sufre y la hereda a -- las hijas, que se convierten en portadoras continuando in definidamente el ciclo.

- CARACTERISTICAS CLINICAS.

Esta enfermedad se caracteriza por la existencia de episodios hemorrágicos en diversas zonas del organismo, se presentan espontáneamente, o después de pequeños traumas o lesiones. La diátesis hemorrágica se presenta o se manifiesta en los primeros días de vida por hemorragias del cordón umbilical, o en el curso de la circuncisión, esta hemorragia en ocasiones puede ser leve o moderada aunque en ocasiones requiere la transfusión de sangre.

Las hemorragias se presentan por lo general en el -

primer año de vida con el inicio de la deambulaci3n, despu3s de peque1os traumas, especialmente en las laceraciones de labios, lengua, frenillo y encias.

La presencia de hemorragias prolongadas en el curso de erupciones dentarias o durante la caida de los dientes deciduos, sugieren la presencia de homofilia, las pete -- quias son poco frecuentes.

Las hemorragias por su localizaci3n se clasifican -- en:

- 1.- Internas: a) Subcut3neas
b) Tejido conjuntivo
c) Serosas
d) Musculares
- 2.- Externas: a) Cut3neas
b) Mucosas

Entre las externas est3n en primer lugar las hemo -- rragias de la cavidad bucal y las epistaxis. Las hemorragias internas son aquellas en las que la sangre queda en una cavidad natural del organismo, o se infiltran en los tejidos formandose hematomas.

HEMATOMAS

Los hematomas son subcutáneos o intramusculares, - su origen traumático es olvidado algunas veces, porque - la hemorragia empieza varios días después, puede causar - una ligera necrosis, degeneración de tejidos, y da como - resultado el hematoma. En la mayoría de los casos se en - cuentran en las piernas, si son superficiales, el área - equimótica es mayor pero con menos peligro de complica - ciones por presión local, en las hemorragias profundas-- la coloración de la piel puede ser retardada o inexisten - te, por esto puede perderse cantidades de sangre sufi -- cientes para causar anemia o incluso shock grave pero -- son raramente fatales.

Los hematomas se presentan en cualquier músculo, - son más frecuentes en las pantorrillas, los muslos, las - nalgas y los antebrazos y pueden ser seguidas de deformi - dad permanente.

HEMARTROSIS:

Las articulaciones más afectadas son: Rodillas, co - dos, tobillos, los hombros, las muñecas y caderas.

Las hemartrosis se presentan súbitamente con do --

lor intenso, edema, calor y limitación del movimiento, - las primeras hemorragias se absorben rápidamente pero -- conducen finalmente a un trastorno muscular, engrosamiento de las membranas sinoviales, destrucción de las superficies articulares y erosión del hueso, con lesiones inflamatorias crónicas con fracturas y cojera persistente.

HEMATURIA

La hemorragia de los riñones en la hemofilia, por lo general, es causada por traumas y es difícil determinar su etiología, puede ser debida a una contusión en el riñón.

La hematuria se presenta en un 20% aproximadamente en los casos moderados y graves en un 5% de los ligeros. La pérdida de sangre es pequeña lo cual no necesariamente requiere de transfusión sanguínea.

HEMORRAGIAS BUCALES

Son muy frecuentes en la primera infancia debido a que el niño empieza a deambular y con esto sufre a menudo de traumas como son: Mordedura de la lengua y otras - partes blandas, laceración del frenillo, erupción y caída de los dientes.

EPISTAXIS

No es frecuente en el hemofílico y su aparición por lo general esta condicionada a una causa desencadenante - (introducción digital, traumas, sequedad de las mucosas y rinitis).

- DIAGNOSTICO

Al realizar un diagnóstico de un paciente que sangra, debe determinarse primero si la hemorragia es causada por una lesión local, o es la manifestación de una enfermedad hemorrágica.

Durante el interrogatorio, es importante determinar el tiempo de sangrado, si es natural o patológico, su duración, la forma en que se presenta (espontánea o postraumática), la presencia simultánea en diferentes sitios y - historia familiar en forma detallada, pues esto llevará a sospechar la presencia de una enfermedad hemorrágica.

Cuando existe sospecha clínica de una coagulopatía, el paciente deberá ser estudiado con exámenes especiales de laboratorio, dirigidos a determinar las diferentes fases de la hemostasis. Con estos estudios se llega a un co

rrecto diagnóstico y la cuantificación del defecto existente.

En los casos de hemofilia grave o moderada el diagnóstico es relativamente fácil, tan solo con el interrogatorio, pero siempre será necesaria su confirmación mediante los exámenes de laboratorio.

Exámenes de laboratorio

Tiempo de Sangrado (Y.S.) normal

Tiempo de protrombina (T.P.) normal (mide el sistema extrínseco de coagulación)

Tiempo de tromboplastina parcial con caolín (T.T.P.) anormal (mide el sistema intrínseco de coagulación -

Tiempo de Tromboplastina parcial con producto de - - contacto (T.T.T.-P.C.) anormal.

Tiempo de tromboplastina parcial con plasma de hemofilia A (T.T.P.- H.R.) anormal.

Tiempo de tromboplastina parcial con plasma de hemofílico B (T.P.P.- H.B.) normal.

El diagnóstico de las portadoras es de fundamental -

importancia en la epidemiología de la hemofilia, para --
cuantificar el Factor VIII por lo menos en 3 ocasiones -
separadas, con lo cual se disminuye el error de incluir-
portadoras como normales.

- PRONOSTICO

La hemofilia es una enfermedad incurable, no se co-
noce hasta la actualidad alguna forma de resolver el pro-
blema fundamental de las síntesis alterada de los facto -
res de la coagulación.

Tampoco se ha observado que el defecto hemocoagula-
tivo se modifique con el tiempo, un hemofílico grave lo -
seguirá siendo toda su vida, lo mismo que un hemofílico -
moderado o leve.

Por lo tanto, el pronóstico del hemofílico está re-
lacionado con la severidad del defecto y a la posibili --
dad de una adecuada terapia sustitutiva y de rehabilita -
ción.

Actualmente existen concentrados del Factor carente
altamente purificado y de fácil aplicación, ésto ha permi
tido que el pronóstico del hemofílico cambie radicalmente
sus perspectivas de vida y de productividad practicando -

una vida activa y básicamente igual a cualquier otro ser humano.

TRATAMIENTO

La terapia sustitiva se efectúa con sangre total, plasma, crioprecipitado y concentrados de factor VIII.

-- SANGRE TOTAL

El producto básico de la terapia es con componentes de la sangre. Dentro de un recipiente de múltiples compartimientos con un medio anticoagulante, por lo general, la mayor parte de los anticoagulantes emplean el ion de citrato para quedar el calcio de la sangre y evitar la coagulación. El anticoagulante clásico (ACD), es una mezcla de ácido cítrico, citrato de sodio y dextrosa. Actualmente más usado es el CPD- mezcla de citrato de sodio, ácido cítrico, un amortiguador fosfatado y dextrosa.

Al mezclar la sangre con el anticoagulante, ocurren algunos cambios inmediatos. El PH desciende ligeramente, y se observa un incremento en el contenido de sodio, de citrato y de fosfato en el plasma. Durante el almacenamiento subsecuente de la sangre a 4°C., ocurren otros cambios celulares y químicos que se conocen colectivamente -

como "Lesiones de almacenamiento" el PH desciende y aumenta las cantidades de potasio , amonio y ácido en el plasma. Después de siete días de almacenamiento, la mayor parte de los factores de la sangre total recolectada en medio CPD se mantienen relativamente en sus niveles originales .

Se presentan también otros cambios que afectan a los procoagulantes. Después de un día de almacenamiento, los granulocitos y las plaquetas ya no son variables, - los factores V y VIII son relativamente inestables. En condiciones normales de almacenamiento de sangre total, los Factores V y VIII han descendido aproximadamente en un 50% de su actividad original, al cabo de las 2 semanas. Por lo tanto deben ser separados mientras la sangre esté todavía fresca, para que puedan conservar su actividad máxima.

Son pocas las indicaciones para el empleo de sangre total, con excepción de las emergencias quirúrgicas. La pérdida masiva de sangre con su consecuente reposición, con sangre total de banco de sangre, puede hacer decrecer temporalmente las plaquetas y los procoagulantes del plasma.

-- PLASMA FRESCO CONGELADO.

El plasma fresco se separa de la sangre total dentro de las cuatro horas siguientes a la recolección. Este componente si no se usa inmediatamente, se debe congelar y almacenar a -18°C o menos. Tanto el plasma fresco como el plasma fresco congelado contienen todos los factores de coagulación del plasma.

Los factores lábiles de la cuagulación (V y VIII) desaparecerán durante el almacenaje del plasma no congelado. El plasma fresco congelado puede prepararse rutinariamente en el banco de sangre y generalmente es más práctico usar éste en vez de plasma fresco congelado liofilizado. Anticuerpos A y B normalmente se encuentran presentes en el plasma de individuos con carencia de antígeno correspondiente. Aún cuando se puede administrar la transfusión sin practicar las pruebas cruzadas, debe ser compatible en términos del grupo ABO del receptor. El plasma deberá ser administrado dentro de las dos horas siguientes a la descongelación.

Estas preparaciones están indicadas en el tratamiento de deficiencias de los factores de coagulación V,

XI y XIII y en el tratamiento de las deficiencias de -- otros factores de coagulación (X, VIII, VII) cuando no se dispone de concentrados específicos.

Se debe de administrar la cantidad adecuada de -- plasma para elevar el nivel del factor deficiente y lo bastante para mantener la hemostasia, de acuerdo con la respuesta clínica. La cantidad de cada uno de los factores contenidos en plasma, varía generalmente de 0.7 a - 1.0 unidad por ml., y la eficacia del plasma está limitada por el volúmen que generalmente se requiere.

Estas preparaciones están indicadas también cuando existen deficiencias de factores de coagulación múltiples, como en los padecimientos hepáticos, durante la reposición masiva de sangre con sangre almacenada.

El uso de plasma fresco congelado, conjuntamente - con el paquete celular, ha sustituido en gran parte la - transfusión de sangre fresca en la práctica moderna.

El plasma fresco congelado se puede utilizar para lograr la expansión del volumen, pero se deberá reservar para el tratamiento de las deficiencias específicas de - los factores de coagulación que se suministran en otros-

preparados. El plasma fresco congelado lleva implícitos los mismos riesgos de hepatitis asociada a la transfusión, que las unidades de sangre total.

--- CRIOPRECIPITADO

El crioprecipitado se prepara descongelando una unidad de plasma fresco congelado a 4°C y recuperando por centrifugación la proteína del factor VIII precipitada por el frío. Cada bolsa de crioprecipitado tiene aproximadamente del 30 al 50% de la actividad del factor VIII de la unidad original del plasma en menos de 3 al 5% del volumen original.

Según la actividad original en el plasma del donador y la cantidad del plasma retenido, una unidad de crioprecipitado contiene generalmente de 80 a 100 unidades de actividad de factor VIII.

La unidad se define como la actividad presente en un ml. de plasma fresco normal. La variabilidad de la actividad de unidades individuales de crioprecipitado se contraresta generalmente en el tratamiento, mediante la mezcla de varias unidades y la administración de dosis liberales.

Además del Factor VIII, del Factor Von Willebrand y del Factor XIII el crioprecipitado contiene una pequeña cantidad de fibrinógeno. Otros factores de la coagulación no se encuentran presentes en cantidades apreciables. La baja concentración de proteínas y el pequeño volumen del preparado permiten aplicar una terapia intensiva y sostenida con muy poco riesgo de hipervolemia.

El crioprecipitado es útil en el tratamiento de pacientes con hemofilia clásica, enfermedad de Von Willebrand, deficiencia del Factor VIII y niveles bajos de fibrinógeno. Por lo general, a los pacientes con hemofilia clásica se les debe administrar el crioprecipitado, al parecer las primeras señales de sangrado, para evitar la secuela de hematomas; es posible efectuar en el hogar, el control rápido y eficaz de los primeros síntomas de sangrado, esto puede hacerse sin necesidad de hospitalización.

La transfusión del crioprecipitado se deberá hacer lo más pronto posible después de la descongelación para evitar pérdidas de actividad. El paciente debe ser monitoriado clínicamente así como por pruebas de coagu-

lación en el laboratorio, casi siempre es necesario aplicar varias bolsas de crioprecipitado para obtener un tratamiento adecuado. Una sola bolsa se reconstituye con -- 10 ml. de solución salina esterilizada y libre de pirógenos, el material puede mezclarse mediante el uso de una jeringa con un tubo de infusión acoplado, o varias unidades pueden mezclarse en una bolsa de transferencia o en un frasco esterilizado vacío de 250 ml de capacidad.

Se ha tratado a pacientes con deficiencia del Factor XIII con crioprecipitado de un solo donador, con un contenido aproximado de 30% de Factor XIII presente en el plasma original. El bajo nivel terapéuticamente eficaz requerido de Factor XIII 0,5% su recuperación moderada (aproximadamente 30%) y su larga duración promedio de vida (12 días), además de la disponibilidad de crioprecipitados o de concentrados como fuente de obtención del factor, son indicativos de la posibilidad de aplicar tratamientos profilácticos de larga duración a los pacientes con afecciones severas.

Se considera el riesgo de transmisión de hepatitis con la transfusión de plasma fresco congelado, aún este último produce más frecuentemente reacciones secundarias

desfavorables.

-- CONCENTRADO LIOFILIZADO DE FACTOR VIII

Los concentrados liofilizados de Factor VIII, de que se dispone comercialmente, pueden contener de 125 a 750 unidades de AHF; la potencia se indica en cada frasco. Los preparados más concentrados pueden inyectarse mediante el empleo de una jeringa para tratamiento casero o tratamiento ambulatorio. Al igual que al crioprecipitado, no se presenta el problema de hipervolemia con los preparados de potencia elevada, debido a las pequeñas cantidades de líquido y de proteínas que se administran en los efectos secundarios generalmente son mínimos. Los concentrados liofilizados son bastante estables se pueden conservar en refrigeración durante meses, o conservarse a temperatura ambiente durante unos cuantos días. Por lo general estos concentrados son bastante costosos.

Aún cuando los concentrados de AHF se preparan de grandes mezclas de plasma fresco congelado, lo que podría aumentar el riesgo de transmisión de hepatitis, la experiencia obtenida con unos 1800 pacientes, en el Reino Unido, durante un periodo de tres años (1969-1971), no

se reveló una incidencia apreciablemente mayor de hepatitis clínica con el uso de concentrados de AHF que con el crioprecipitado.

Los crioprecipitados o los concentrados de AHF pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes hemofílicos con anticuerpos AHF específico. La reacción del anticuerpo con el AHF da como resultado un complejo con la subsecuente neutralización de la actividad tanto de AHF como del anticuerpo. La cantidad exacta de AHF necesaria, para la neutralización del anticuerpo es extremadamente difícil de calcular porque los distintos anticuerpos llegan al AHF con fuerzas muy variables y la reacción depende del tiempo.

Ya sea que se suministre el Factor VIII en la forma de crioprecipitado o de concentrado liofilizado, la dosis se calcula en base a las unidades de Factor VIII. La cantidad inicial de crioprecipitado que se debe administrar se determina según el volumen del plasma del paciente, el que se calcula en base a su peso y a su volumen sanguíneo. El nivel que se debe alcanzar varía según el estado clínico, las unidades de AHF o el número de bolsas de crioprecipitado necesarias para alcanzar --

cierto nivel de plasma, se pueden calcular en la forma siguiente:

Un paciente con peso de 60 Kg y de estatura de --- 157 cm tiene una superficie corporal de 1.6 m. un volumen de plasma aproximadamente de 2500 ml y un volumen inicial de Factor VIII de menos 1% para lograr un nivel terapéutico de 50%, necesitaría $0.5 \times 2500 = 1250$ unidades, puesto que cada bolsa puede contener alrededor de 90 unidades, necesitaría $\frac{1250}{90} = 14$ bolsas.

La terapia para pacientes con enfermedad de Von Willebrand es esencialmente la misma que para los pacientes que padecen hemofilia clásica, sin embargo, la dosis de crioprecipitado generalmente puede reducirse más rápidamente, pues, los pacientes con enfermedad de Von Willebrand que reciben crioprecipitados o concentrados de AHF, por lo general sintetizan el Factor VIII. En todo caso es esencial controlar el Factor VIII circulante mediante pruebas de laboratorio adecuadamente.

RESULTADOS

Se realizó un estudio comparativo de pacientes con hemofilia clásica en cuatro diferentes instituciones de salud.

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (IMSS), Hospital 20 de Noviembre (ISSSTE), Hospital Infantil de México (SSA) y el Instituto Nacional de Pediatría (DIF); tomando como muestra 40 casos clínicos, 10 por cada institución entre 3 y 14 años de edad y obtuvimos los siguientes resultados:

En el tratamiento de reemplazo se les administró globulina antihemofílica liofilizada (Hyland), 4 pacientes del DIF, 1 del HP CMN, 1 del Hospital Infantil de México y 9 del Hospital 20 de Noviembre.

-- Plasma; a 5 pacientes del DIF, 3 pacientes del HP. CMN, 3 pacientes del Hospital Infantil de México y 4 pacientes del Hospital 20 de noviembre.

-- Crioprecipitado; 9 pacientes del DIF, 9 pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional y 4 pacientes del Hospital 20 de noviembre.

-- Sangre total; 3 pacientes del DIF, 2 pacientes del Hospital Infantil de México, 2 pacientes del Hospital 20 de Noviembre y ninguno del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional.

-- Acido Epsilon Aminocaproico (AEAC) y Esteroides; 8 pacientes del Hospital Infantil de México, 8 pacientes del Hospital 20 de Noviembre, 8 pacientes del DIF y 5 pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional.

Auxiliares de Terapia de reemplazo, de 40 pacientes solamente 3 pacientes del Hospital 20 de Noviembre recibieron trombina sola y/o espuma de fibrina.

-- Dedo de guante, se aplicó en 1 paciente del DIF.

-- Gasa envaselinada; se aplicó a 1 paciente del DIF y en 1 paciente del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional.

Tratamiento general: En forma estadística encontramos que los 10 pacientes del DIF se presentaron 68 veces por hemartrosis, 17 veces a causa de sangrado por diferentes vías al exterior, 7 veces por hematomas y 11

veces por traumatismos.

Los pacientes del Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional se presentaron 17 veces por hemartrosis, 15 veces a causa de sangrado al exterior por diferentes vías, 35 por hematomas y 11 por traumatismos.

En el Hospital Infantil de México se presentaron 6 veces por hemartrosis, 1 por sangrado al exterior por diferentes vías, 23 por hematomas y 31 veces por traumatismos.

Del Hospital 20 de Noviembre se presentaron 4 veces por hemartrosis, 35 por sangrado al exterior por diferentes vías, 9 por hematomas y 11 por traumatismos.

Tratamiento Estomatológico: (para realizar el estudio comparativo de este tratamiento se tomó como base -- las unidades dentales tratadas).

-- Protección Específica (aplicaciones de Fluor), a 7 pacientes en el DIF, a 1 en el Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional, 2 pacientes en el Hospital Infantil de México y 2 en el Hospital 20 de Noviembre.

-- Operatoria Dental, se realizó en 33 órganos dentarios en el DIF, a 6 órganos dentarios en el Hospital -

Pediátrico del Centro Médico Nacional, ninguno en el -- Hospital Infantil de México y a 31 órganos dentarios en el Hospital 20 de Noviembre.

-- Coronas de acero cromo, se colocaron en 6 órga nos dentarios en el DIF, ninguno en el Hospital Pedía - trico del Centro Médico Nacional, 12 en el Hospital In - fantil de México y en 4 órganos dentarios en el Hospi - tal 20 de Noviembre.

-- Exodoncias, se realizaron en 10 órganos denta - rios en el DIF, 6 en el Hospital Pediátrico del Centro - Médico Nacional, 15 en el Hospital Infantil de México y 8 en el Hospital 20 de Noviembre.

-- Recubrimiento pulpar directo y recubrimiento - pulpar indirecto, en ninguna institución estudiada se - realizaron.

-- Pulpotomias, se efectuaron en 3 órganos denta - rios en el DIF, 2 en el Hospital Pediátrico del Centro - Médico Nacional, 3 en el Hospital Infantil de México, en ningún órgano dentario en el Hospital 20 de Noviembre.

-- Pulpectomias, se realizaron unicamente en 2 órg

ganos dentarios en el DIF.

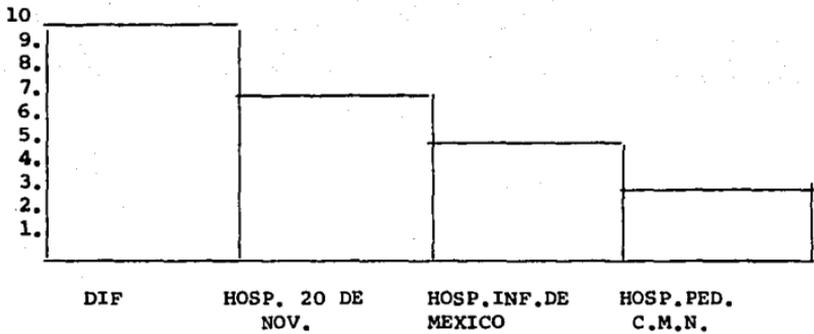
-- Tratamiento Ortodóntico, se presentó solo en un paciente del DIF.

-- Tratamiento Protésico, se llevó a cabo en un só lo paciente del DIF.

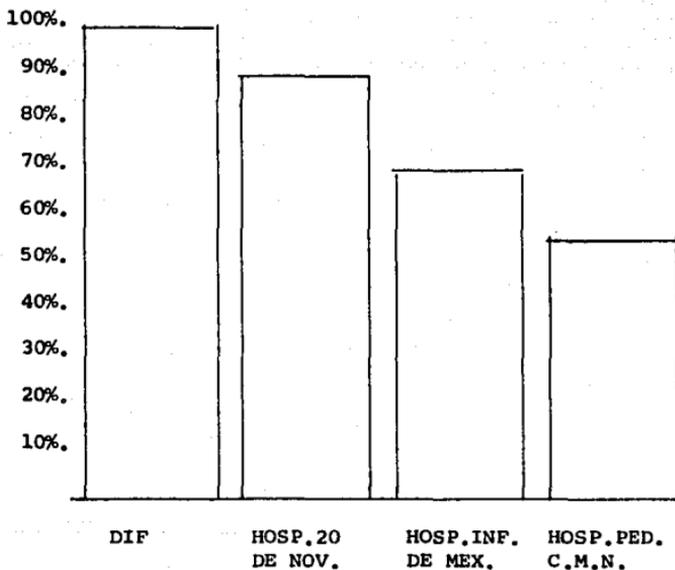
-- Cirugía Menor, únicamente se realizaron en un - paciente del Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional y en 3 pacientes del Hospital 20 de Noviembre.

RESULTADOS DE LOS TRATAMIENTOS EN PACIENTES HEMOFILICOS EN CADA UNA DE LAS INSTITUCIONES ESTUDIADAS.

INSTITUCION (HOSPITAL	TERAPIA DE R E E M P L A Z O					AUX. DE TERAPIA DE REEMPLAZO			TRATAMIENTO GENERAL				TRATAMIENTO ESTOMATOLOGICO									
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
HOSP. INF. DE PEDIA- TRIA (DIF)	4%	5%	9%	3%	8%	-	1	1	68	17	7	11	7	33	6	10	-	3	2	1	1	-
H. P. C.M.N.	1%	3%	9%	-	5%	-	-	1	17	15	35	11	1	6	-	6	-	2	-	-	-	1
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO	1%	3%	8%	2%	8%	-	-	-	6	1	23	31	2	-	12	15	-	3	-	-	-	-
HOSPITAL "20 DE NOVIEMBRE"	9%	4%	2%	8%		3	-	-	46	35	9	11	2	31	4	8	-	-	-	-	-	3



Gráfica que muestra el tratamiento Estomatológico realizado en los pacientes Hemofílicos, estudiados en cada una de las Instituciones de Salud.



Gráfica que muestra el porcentaje de tratamientos de reemplazo que cada una de las Instituciones de Salud estudiadas, tienen sobre los pacientes hemofílicos.

DISCUSION.

Con los datos que se obtuvieron al realizar el presente trabajo de investigación, nos dimos cuenta que es de suma importancia conocer las alteraciones de la coagulación, como la hemofilia; ya que éstas pueden presentarse en el consultorio del Cirujano Dentista, y si éste no tiene los conocimientos suficientes sobre este tipo de padecimiento puede poner en peligro la vida de aquellos que la sufran.

Este estudio se llevó a cabo en 4 Instituciones -- de Salud; Instituto Nacional de Pediatría (DIF), Centro Hospitalario 20 de Noviembre (ISSSTE), Hospital Infantil de México (SSA) y Hospital de Pediatría (CMN); 10 pacientes por cada institución, en donde se obtuvo que los pacientes hemofílicos tienen mayor control de su padecimiento en el Instituto Nacional de Pediatría y el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" y en menor grado en el Hospital de Pediatría; en cuanto al tratamiento estomatológico, el Instituto Nacional de Pediatría tiene mayor servicio, siguiéndole el Centro Hospitalario "20 de Noviembre", en menor grado el Hospital Infantil de México y por último el Hospital de Pediatría.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La edad de los pacientes estudiados fluctuaba entre los 3 y 14 años de edad, ya que entre estas edades presentan la dentición temporal completa y posteriormente la dentición mixta.

Al paciente hemofílico se le puede realizar cualquier tipo de tratamiento odontológico, siempre y cuando su padecimiento esté controlado por el hematólogo.

El padecimiento por lo general se detecta cuando el niño empieza a desplazarse por sí mismo y sufre traumatismos, por otra parte, no se presentó ningún caso en el sexo femenino, y que éste únicamente es portador.

El paciente hemofílico solamente es tratado por el Cirujano Dentista cuando el tratamiento dental a - - efectuar no conlleva el riesgo de alterar su estado hemorrágico, por esta razón el Cirujano Dentista no realiza en este tipo de pacientes el recubrimiento pulpar directo e indirecto, ya que estos procedimientos son de - evolución dudosa.

Los pacientes hemofílicos recurren al centro hospitalario en orden de frecuencia por: Hemartrosis, hematomas, sangrado al exterior por diferentes vías y por - traumatismos.

C O N C L U S I O N E S :

- 1) La hemofilia se presenta en el sexo masculino.
- 2) El tratamiento de los pacientes hemofílicos sigue el mismo patrón en todas las instituciones estudiadas.
- 3) El paciente hemofílico se debe tratar únicamente en centros hospitalarios con la asesoría del hematólogo, por las características del padecimiento, ya que es el único lugar que cuenta con los medios adecuados para el restablecimiento de la salud e integridad del paciente.
- 4) El Instituto Nacional de Pediatría (DIF) es el que mayor cobertura tiene en el tratamiento estomatológico y el de menor cobertura es el Hospital de Pediatría - (CMN).
- 5) Las Instituciones que mayor control tienen sobre los pacientes hemofílicos son: El Instituto Nacional de Pediatría (DIF) y el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" (ISSSTE).
- 6) De las cuatro Instituciones de Salud estudiadas, el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" es uno de los que tienen mayor control de sus pacientes hemofílicos, a

pesar de que éste no únicamente se dedica al tratamiento pediátrico.

RECOMENDACIONES:

El Cirujano Dentista debe tener el conocimiento su ficiente para hacer un diagnóstico adecuado y poder remi tir al paciente con sospecha de hemofilia al lugar apro piado, donde puede ser precisado el diagnóstico y con -- ello el tratamiento sea implantado en forma adecuada. El mane jo de este tipo de pacientes debe ser en forma multi disciplinaria, con la participación activa de los profe sionistas de la salud, teniendo como misión mantener fi sica y emocionalmente saludables a estos pacientes.

En los pacientes hemofilicos las principales con - traindicaciones son las siguientes: Inyecciones intramug culares, administración de aspirinas, aminopirina, dex - tropropoxifeno, indometacina y fenibutazona, ya que és - tos medicamentos inhiben la agregación plaquetaria y pue den inducir al sangrado , por lo que se recomiendan los siguientes analgésicos: Acetaminofen y pantozocina, asi - mismo debe quedar fuera de la dieta infantil; los dulces, chicles y chocolates, pues éstos proporcionan la caries - dental, evitándose así las exodoncias.

B I B L I O G R A F I A

- Ambrus, J.; Hematology Reviews. Vol. I. Edit. Marcel Pecker, Inc. USA 1969.
- Aledort L.M.; Current concept in diagnosis and management of hemophilia. Hosp Pract 1982; 17 (10).
- Baez, J.V.; Hematología Clínica, 7a. edición. Edit. Méndez-Oteo. México 1981.
- Birda, L.; Hematología Clínica, 2a. edición. Edit. Interamericana, México 1968.
- Brown, B.A.; Hematology. 2a. edición. Edit. Lea & Feliger. USA 1976.
- Cuadernos de la Enfermera (Hematología) 1a. Edición Edit.-Toraj Masson. México 1979.
- Chohayeb A.; Endodontic therapy in the hemophiliac patient. NY J State dent 1989 apr; 51 (4).
- Debre, R. Mercel, L.; Pediatría 1a. edición. Edit Jims España 1976.
- Douglas, A.S.; Clínica Hematológica. (Coagulación de la sangre y fibrinólisis en la práctica clínica) Vol. 1/1 Edt. Salvto. España.
- Geffner I, Porteous J R.; Haemorrhage and pain control - in conservative dentistry for haemophiliacs. Br Dent J 1981; - Oct; 20 (8).
- Gilmore, H.W.; Odontología Operatoria. 2a. edición Edit. Interamericana. México 1976.
- Hedner V; Kistel W; Use of human factor VIII in the treatment of two hemophilia A patients With high-titer inhibitors. Clin. Invest 1983 Jun; 71 (6)

- Krus Krupp M. A.; Diagnóstico Clínico y Tratamiento, 18a. Edición Edit. El Manual Moderno, México 1983.
- Larson CE; Chang JL; Anesthetic considerations for the - oral surgery patient with hemophi - lia, J. Oral Sug 1980; Jul 38 (7).
- Lucas ON; Albert TW; Epsilon aminocaproic acid in hemophi lia undergoing dental extractions: a concise review. Oral Surg 1981 Feb; 51 (2).
- Mac Donald R.; Odontología para el niño y el adolescente- 2a. Edición. Edit Mundi. Argentina 1975.
- Mc Donald K.; Odontología preventiva en acción. 3a. edi -- ción. Edt. Panamericana. 1982.
- Mann JM; Rosenthal AH. Oral bleeding due to traumatic- -- oclusión in an infant with severe- hemophilia. ASDC J Dent Chil 1981- Jul-Aug; 49 (4).
- Malcolm, A.L.; Medicine Cucal de Burket, 7a. edición. Edit. interamericana 1980.
- Mitchell PF; Bakos L. H.; Hemophilia in the dental patient. U Va Dent J. 1981; Oct; 55 (4).
- Opitz, H; Schmid, F.; Enciclopedia Pediátrica, 2a. edición . . . Edit. Morata. España 1973.
- Owen, C. A.; Walter Bowie, E.J.; the diagnosis of bleding- diaroders. Edit Little Brow. USA 1970.
- Saunders SD. A management perspective in the treatment of hemophilia, Hosp Pract 1982; Oct; 17 (10).
- Smith, C. H.; Hemetología pediátrica, Reimpresión de la - la. edición Edit. Salvat. España 1970.
- Sonis Al.; Musselman RJ, Oral bleding in classic hemophi - lia. Oral Surg. 1982 Apr; 53 (4).

- Stafanini, M. D.; Dameshek M.D.; Enfermedades Hemorrágicas (Estudio Clínico y Terapéutico). - 2a. edición Edit. Científico-Médica. - España.
- Stenbierrg S; Tauri P; Total dental extraction in a patient with F VIII inhibitor. Tromb Res 1980 Jun 15;18 (6).
- Windle, W. F.; Histología, 5a. edición Edit Mac Graw - - Hill, México 1977.
- Wintrobe, M.M.; Clinical Hematology. 7a.edición Edit.Lea &Febiger.USA 1975.
- Wolf, L.P.; Importancia de la hemofilia en la Odontología. Tesis UNITEC, México, D.F.
- Zech R; Strother S.V.; Maintenance of hemostasis during-exodontia in two hemophiliacs with factor VIII inhibitors. J. Oral Maxilofa Surg 1983.Jun (1).