



TRABAJO FIN DE MÁSTER

**CIRUGÍA ORAL EN PACIENTES CON
TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA
COAGULACIÓN:**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA
LITERATURA**

***ORAL SURGERY IN PATIENTS WITH
INHERITED BLEEDING DISORDERS:***

***BIBLIOGRAPHIC REVIEW OF
LITERATURE***

FACULTAD DE ODONTOLÓGIA.

Máster en Odontología Médico-quirúrgica e Integral.

Autora: Miriam Viola Vacas.

Tutora: Lizett Castellanos Cosano.

Sevilla, 2020.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR/DRA. LIZETT CASTELLANOS COSANO, PROFESOR/A ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER OFICIAL EN ODONTOLOGÍA MÉDICO-QUIRÚRGICA E INTEGRAL.

CERTIFICA: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “CIRUGÍA ORAL EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACIÓN: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA”

HA SIDO REALIZADO POR **MIRIAM VIOLA VACAS** BAJO MI DIRECCIÓN Y CUMPLE A MI JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE MÁSTER.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMO EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 15 DE MAYO DEL 2020.

D/D² Lizett Castellanos Cosano.

TUTOR/A



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

Miriam Viola Vacas

con DNI... 77852646-5alumno/a del Máster Oficial

Odontología Médico-Quirúrgica e Integral

de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de

Máster titulado:

"Cirugía oral en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación:
revisión bibliográfica de la literatura"

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2019-2020....., es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla...18...de...Mayo...de 20.20..

(Firma del interesado)

Fdo.: Miriam Viola Vacas

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	3
1.1 DEFINICIÓN HEMOSTASIA.....	3
1.1.1 Fases de la hemostasia	3
1.2 TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN	3
1.3 HEMOFILIA.....	6
1.4 ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	8
1.5 TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACIÓN Y SALUD ORAL.	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN	19
TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS INDICADOS Y CONTRAINDICADOS	19
RIESGOS DE HEMORRAGIA Y MEDIDAS PARA PREVENIRLA	24
CONCLUSIÓN	29
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

Los trastornos hereditarios de la coagulación engloban diversas enfermedades siendo la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand, las más frecuentes. Debido a la deficiencia en el organismo de determinados factores de la coagulación, estos pacientes presentan un elevado riesgo de hemorragia, por lo que es necesario planificar adecuadamente la intervención quirúrgica oral, en relación estrecha con el hematólogo para decidir el plan de actuación y las medidas hemostáticas a aplicar.

Los objetivos de esta revisión son conocer qué procedimientos quirúrgicos avanzados están indicados o contraindicados en los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación y qué medidas hemostáticas se han de tener en cuenta previo a los procedimientos quirúrgicos avanzados para disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Para la consecución de los objetivos se llevó a cabo una revisión bibliográfica a través de las bases de datos PubMed y Scopus. De los 2838 artículos iniciales, solo 18 artículos fueron incluidos para el análisis.

Las conclusiones de la revisión bibliográfica muestran que, aunque existen diferentes tratamientos efectivos para reducir las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes, la comunicación directa con el hematólogo es de vital importancia al no existir aún un protocolo definido ante el tratamiento quirúrgico oral avanzado en los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación.

Palabras claves: trastornos hereditarios de la coagulación, cirugía oral.

ABSTRACT

Hereditary bleeding disorders include diverse diseases, being haemophilia and von Willebrand disease the most frequent. Due to the deficiency in the organism of certain coagulation factors, these patients have a high risk of bleeding, so it is necessary to adequately plan the oral surgical intervention, in close relationship with the hematologist to decide the action plan and the hemostatic measures to apply.

The objectives of this review are to know what advanced surgical procedures are indicated or contraindicated in patients with inherited bleeding disorders and what

hemostatic measures should be taken into account prior to advanced surgical procedures to reduce the risk of bleeding complications. To achieve the objectives, a bibliographic review through PubMed and Scopus databases was carried out. Of the 2838 initial articles, only 18 were included for the analysis.

The conclusions of the bibliographic review show that, although there are different effective treatments to reduce bleeding complications in these patients, direct communication with the hematologist is of vital importance since there is still no defined protocol for advanced oral surgical treatment in patients with hereditary bleeding disorders.

Key words: hereditary bleeding disorders, oral surgery.

INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN HEMOSTASIA

La hemostasia es un conjunto de procedimientos fisiológicos que se ponen en marcha cuando se produce un daño en cualquiera de los elementos del sistema vascular con el objetivo de evitar la pérdida de sangre. Este proceso consta de 3 fases que concluyen con la formación de una malla de fibrina para detener la pérdida hemorrágica hasta que se repara el daño vascular (1).

1.1.1 Fases de la hemostasia

La hemostasia se produce en 2 etapas, y a su vez en 3 fases (1):

- A) Hemostasia primaria
 - a. Fase vascular
 - b. Fase plaquetaria
- B) Hemostasia secundaria
 - a. Fase plasmática

Respecto a la hemostasia primaria, tienen lugar dos fases. Una primera llamada “fase vascular”, en la que se produce una vasoconstricción tanto para disminuir la pérdida sanguínea como para favorecer la adhesión plaquetaria, gracias a la ayuda de una serie de sustancias como son el plasminógeno, factor von Willebrand, fibronectina, fibras de colágeno y otros componentes (1). La segunda fase, en la que tiene lugar la agregación y adhesión plaquetaria.

En la hemostasia secundaria, llamada también “fase plasmática” es donde tiene lugar la coagulación y fibrinólisis. La cascada de la coagulación permite la formación de trombina mediante la activación de una serie de proteínas a través de reacciones enzimáticas, y con ello la transformación de fibrinógeno a fibrina, formándose un tapón insoluble (2).

1.2 TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Existen diferentes trastornos de la hemostasia en función de en qué fase se produzca la alteración. De esta manera podemos dividirlos de la siguiente manera (1):

1. Alteraciones de la hemostasia primaria → en este grupo encontramos a su vez dos tipos de alteraciones:

- A. Aquellas que se producen en la fase vascular: trastornos vasculares o diátesis vasculares. Pueden ser hereditarias/congénitas o adquiridas. Se caracterizan por una fácil rotura de los vasos sanguíneos y seguido con ello de hemorragia. En este grupo podemos encontrar el síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta, síndrome de Rendu-Osler o púrpura trombocitopénica (1).
- B. Desórdenes plaquetarios → Estos trastornos se caracterizan principalmente por un sangrado espontáneo y síndrome purpúrico en piel y mucosas. Podemos dividirlos en:
- a) Trombocitopenias → se dan cuando las plaquetas se encuentran por debajo de 150000/mm³. Habrá riesgo de hemorragia cuando las cifras de plaquetas se encuentren entre 50000-100000/mm³ (1).
 - b) Trombocitopatías → se produce cuando hay una alteración en la función plaquetaria. Suelen dividirse en (1):
 1. Hereditarias → son menos frecuentes. Pueden deberse a un error en la adhesión, agregación, transmisión o secreción plaquetaria.
Dentro de este grupo encontramos la trombostenia de Glanzmann, que se debe a un déficit o una alteración de la función de la glicoproteína IIb/IIIa, receptor plaquetario del fibrinógeno. Estos pacientes sufren diátesis hemorrágicas mucocutáneas espontáneas, epistaxis y sangrado gingival y gastrointestinal (3).
 2. Adquiridas → pueden producirse debido al consumo de alcohol y/o drogas, enfermedades autoinmunes, cirugía cardíaca, etc
2. Alteraciones de la hemostasia secundaria/fase plasmática → son las llamadas coagulopatías. Suelen manifestarse con grandes hematomas y sangrados en piel y mucosas. Puede darse tanto a nivel de la coagulación como de la fibrinólisis. Se dividen en hereditarias y adquiridas (1).
- A. Patologías de la coagulación
- a) Congénitas → será en este grupo, y, fundamentalmente en la hemofilia y enfermedad de von Willebrand en las que se centrará esta revisión bibliográfica.
 1. Hemofilia → existen dos formas clínicas: hemofilia A, por falta del factor VIII de coagulación y su herencia es recesiva ligada al cromosoma X. En función de la actividad del factor, se clasifican en

leve, moderada o severa. Y la hemofilia B, que se debe al déficit del factor IX, con transmisión recesiva ligada al sexo. (1)

2. Enfermedad de von Willebrand → producido por la deficiencia del factor de von Willebrand, ya sea en cantidad o calidad del mismo. Es la coagulopatía más frecuente, afectando al 1-4% de la población mundial. Existen 3 principales subtipos clínicos. (1)
3. Defectos de otros factores de la coagulación → alteración del fibrinógeno, protrombina, deficiencia del factor V, VII, X, XI, XIII, etc (1).
4. Estados de hipercoagulabilidad → también se conoce como trombofilia, y son estados clínicos que tienden a la hipercoagulabilidad y trombosis. Dentro de este grupo encontramos la deficiencia de proteína C, proteína S, deficiencia antitrombina III, etc (1).

b) Adquiridas

1. Anticuerpos circulantes inhibidores del factor → esta situación clínica aparece después de reiteradas transfusiones de un determinado factor, produciéndose anticuerpos que reaccionan contra estos (1).
2. Deficiencia vitamina K → necesaria para la producción de determinados factores que intervienen en la coagulación (1).
3. Enfermedades del hígado → estas pueden producir una alteración en la producción de factores dependientes de la vitamina K, así como una reducción del fibrinógeno y factor V. Puede unirse además una hiperfibrinólisis y disfunción plaquetaria, lo que conlleva finalmente la aparición de hemorragias (1).
4. Enfermedades renales → en el síndrome nefrótico suelen darse procesos trombóticos, mientras que en el fallo renal terminal es más común la aparición de diátesis hemorrágica (1).
5. Neoplasias → por lo general se dan procesos hemorrágicos, debido bien al tratamiento neoplásico o a la propia neoplasia (1).
6. Coagulación intravascular diseminada → se da una activación difusa de la hemostasia, agotándose los factores que intervienen en el proceso, dando lugar a un desorden hemorrágico que con el tiempo

puede llevar a un fallo multiorgánico e incluso la muerte del paciente (1).

7. Enfermedades hipercoagulables → por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipina y/o glucoproteína anti-β₂. Otra causa podría ser un aumento de los factores de coagulación, por cirugía, edad, obesidad, inmovilización, cáncer, malnutrición, etc (1).

B. Patologías de la fibrinólisis → se manifiestan con hemorragias.

- a) Déficit antiplasmina-β₂
- b) Déficit inhibidor-1 activador plasminógeno

1.3 HEMOFILIA

La hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand suponen el 95-97% de las patologías de la coagulación (4).

La hemofilia es un trastorno de la coagulación hereditario recesivo ligado al cromosoma X, por una mutación en el gen F9 (1,2,5,6). Sin embargo, en un 30% de los casos se produce por una mutación esporádica (2).

Se clasifica de manera general en 2 clases en función del factor deficitario (5,7):

- Hemofilia A → también conocida como “hemofilia clásica”, causada por el déficit del factor VIII.
- Hemofilia B → provocado por deficiencia del factor IX.

Además, podremos saber la severidad de la enfermedad en función del grado de insuficiencia del factor; de esta manera se considerará una hemofilia grave cuando los valores del factor se encuentren por debajo de 1 IU/dl, moderada cuando esté entre 2-5 IU/dl y leve por encima de 6 hasta 40 IU/dl (7). La severidad de la enfermedad estará relacionada con los síntomas de la misma (2).

La prevalencia de la hemofilia A es de aproximadamente 1 entre 5000-6000 hombres, mientras que la de la hemofilia B es de 1 entre 30000; siendo la prevalencia total de la enfermedad de 7,7 entre 100000, lo que hace que se considere una enfermedad hematológica rara (5,6).

Respecto a las manifestaciones de este trastorno, éstas son iguales para ambos subtipos y consisten en: sangrados espontáneos o traumáticos (generalmente los

sagrados espontáneos se dan en hemofilias severas y aquellos provocados por un trauma en hemofilias moderadas), hemorragias en el sistema nervioso central (5%), hematomas musculares, que se dan en un 10-20% de los casos (estos pueden llegar a provocar compresión sobre el nervio femoral causando parálisis), hemartrosis (es la consecuencia más frecuente de los sangrados, dándose en un 70-80% de los casos), así como artropatía hemofílica provocada por las hemorragias consecutivas en las articulaciones (las articulaciones que se ven mayormente afectadas en orden decreciente son las rodillas, seguido de los codos y en último lugar los tobillos); y hemorragias cerebrales (2,4,5). Estas hemorragias pueden aparecer también a nivel de la cavidad oral en diferentes localizaciones, como son (de mayor a menor frecuencia) la encía, frenillo labial y lengua, ya que son zonas con una alta capilaridad. Pueden aparecer también equimosis y petequias (8). Si esta enfermedad se mantiene en el tiempo sin tratar, aumentarán los síntomas llegando incluso a causar secuelas incapacitantes o mortales, lo que disminuye claramente las expectativas de vida de estos pacientes (5).

En cuanto al diagnóstico de esta enfermedad, se basa en pruebas de detección que comprueban si la coagulación de la sangre se realiza correctamente; y pruebas del factor de coagulación, que determina el trastorno que se padece. Entre estas pruebas encontramos (2):

- Hemograma completo → la hemoglobina suele estar disminuida en caso de sangrados prolongados.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) → analiza el tiempo de coagulación en función de los factores VIII, IX, XI y XII. Los valores normales se encuentran entre 25-35 segundos. En caso de la hemofilia B donde hay una deficiencia del factor IX, el APTT aumenta hasta 2,5 veces.
- Tiempo de protrombina (PT) → estudia el tiempo de coagulación basándose en los factores V, VII y X; y en el fibrinógeno y protrombina. Los valores de PT no se alteran en el caso de la hemofilia B.
- Prueba de fibrinógeno.

Respecto al tratamiento de la hemofilia, este ha ido cambiando y evolucionando con el paso del tiempo, así, en 1960 se trataba con plasma fresco congelado o con concentrados de complejo de protrombina, pero existían una serie de complicaciones

como eran un aumento excesivo de la coagulación, y además se requerían grandes cantidades para poder conseguir un determinado nivel del factor (2). Posteriormente, a los 10 años comenzaron a usarse concentrados del factor derivados del plasma para el tratamiento de la hemofilia, pero el 60% de los pacientes se infectaban de hepatitis o VIH (2). Sin embargo, el tratamiento actual de la hemofilia consiste en la sustitución de las proteínas mediante concentrados recombinantes del factor. Este tratamiento es “a demanda”, es decir, se administra después de un acontecimiento hemorrágico (2). No obstante, se puede administrar como tratamiento profiláctico para evitar los sangrados espontáneos y prevenir las complicaciones de las articulaciones, administrándose (en función de cada paciente), por lo general cada dos días o 2-3 veces en semana, e incluso con el ALPROLIX (factor IX recombinante) sólo es necesario una vez en semana debido a su larga vida media (2).

1.4 ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno autosómico dominante, en el que se produce una disminución de la proteína plasmática “factor de von Willebrand”, o bien existe una alteración de la misma. Esta proteína actúa estabilizando el factor VIII y haciendo posible la interacción de las plaquetas con la pared de los vasos sanguíneos cuando se produce un daño vascular, ya que circula en un complejo no covalente junto con el factor VIII (4,6).

Existen 3 subtipos dentro de este trastorno, y a su vez, cada una de ellas puede clasificarse en función de su severidad en leve, moderada o severa (4,6):

- Tipo 1 → el subtipo 1 de la enfermedad de von Willebrand se debe a una disminución parcial del factor de von Willebrand, siendo esta molécula normal. Es la más frecuente y se da en el 80% de los casos.
- Tipo 2 → en este subtipo no hay carencia del factor, sino que existe un defecto cualitativo de la molécula. Representa el 15% de los casos.
- Tipo 3 → existe una gran disminución o total del factor y los síntomas son severos.

Esta patología afecta al 0.8-2% de la población general europea y americana (4).

1.5 TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACIÓN Y SALUD ORAL

En cuanto a la salud oral de los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación, un estudio de casos y controles de 2011 realizado en Alemania analizó las repercusiones de estas enfermedades (hemofilia y enfermedad de von Willebrand) a nivel oral y su relación con la pérdida ósea alveolar (9). En este estudio se examinaron diferentes valores como son la caries dental, dientes ausentes/perdidos y piezas obturadas (índice DMFT), higiene oral y la pérdida ósea alveolar mediante una ortopantomografía. Los resultados obtenidos tras este estudio indicaron que no había diferencias significativas en los índices DMFT y de higiene, aunque ésta última era mejor en los pacientes sanos. Y respecto a la pérdida de hueso alveolar, los resultados mostraron una diferencia significativa estadísticamente, pero que los autores de dicho estudio consideraron que no era significativa clínicamente (9).

Entre las patologías orales asociadas a la hemofilia, Valderrama y Matthews en 1965, definieron el concepto de “pseudotumor hemofílico” como una inflamación quística progresiva que se produce debido a hemorragias repetidas, que involucra tejido muscular y radiográficamente muestra afectación ósea (10). Posteriormente, Kumar *et al.* 2018, lo describen como un hematoma encapsulado que con el tiempo produce una afectación tanto del tejido duro como blando (11). Esta lesión puede estar años sin producir síntomas ni cambiar de morfología, y de manera espontánea, producir sangrado, lo que hace que, al ser una cavidad cerrada ubicada en el hueso, la presión ejercida por el hematoma provoque necrosis y destrucción por tanto de la zona ósea donde se ubica la lesión (12). Este trastorno afecta al 1-2% de pacientes hemofílicos severos, aunque se han dado ciertos casos en hemofilias leves y moderadas (10,11). Esta inflamación quística se manifiesta radiográficamente provocando zonas donde se destruye el hueso, seguido de nueva formación ósea con expansión de la cortical (10). La localización de este pseudotumor se ha observado sobretudo en huesos largos y en el ilion, pero en 1968 fue descrito por primera vez en la mandíbula (Lazarovitis y Griem) (10). La mayoría de los casos de pseudotumores hemofílicos que aparecen en mandíbula y/o maxilar se dan en pacientes entre los 7-17 años de edad; y aparecen con mayor frecuencia en la mandíbula (10).

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica acerca de la cirugía oral en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación, profundizando en la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand, al ser los más frecuentes.

Los objetivos secundarios de esta revisión bibliográfica son:

- Conocer qué es la hemostasia y las fases que la forman.
- Describir los diferentes trastornos de la coagulación que existen tanto adquiridos como congénitos.
- Diferenciar los tipos de hemofilia y enfermedad de von Willebrand existentes.
- Comprender las consecuencias de estos trastornos a nivel oral.
- Saber cuáles son los tratamientos dentro de la cirugía oral que están indicados y contraindicados en este tipo de pacientes.
- Distinguir las diferentes medidas hemostáticas tanto sistémicas como locales a emplear para prevenir los posibles riesgos de hemorragia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica acerca de la cirugía oral en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación. La información recabada para realizar esta revisión bibliográfica se ha obtenido de dos fuentes principales de información; las bases de datos PubMed y Scopus. Se ha empleado la base de descriptores DeCs para la obtención de las palabras claves a introducir en las estrategias de búsquedas en las bases de datos anteriormente mencionadas.

Las palabras claves utilizadas en las búsquedas han sido: *“oral surgery”, “hereditary”, “blood coagulation disorders”, “inherited”, “oral”, “surgery”, “hemophilia A”, “dentistry”, “procedure”, “treatment”, “protocol”, “dental treatment”, “hematologic”, “hemophilia”, “haemophilia”, “inherited bleeding disorders”, “dental implant”, “hereditary coagulation disorders”, “oral cyst”*.

Las estrategias de búsqueda fueron las siguientes:

1. "oral surgery" AND (hereditary AND "blood coagulation disorders")
2. "oral surgery" AND ("blood coagulation disorders" AND inherited)
3. oral AND surgery AND "hemophilia A"
4. (dentistry OR oral OR dental) AND (surgery OR procedure OR treatment) AND (blood AND coagulation AND disorder AND hereditary)
5. protocol AND hematologic AND ("dental treatment" OR "oral surgery")
6. "inherited bleeding disorders" AND ("oral surgery" OR "dental treatment")
7. ("oral surgery") AND (hemophilia OR haemophilia)
8. dental implant AND hereditary coagulation disorders
9. oral cyst AND hereditary coagulation disorders

Se realizaron 17 búsquedas más con las palabras claves: *“advanced oral surgery”, “oral procedures”, “dental surgery”, “oral health”, “risk”, “factor”, “clotting disorders”, “implantology”, “dental implant”, “sinus lift”, “bone regeneration”, “bone graft”, “hemophilia”, “haemophilia”*; pero no se obtuvieron resultados.

Los criterios de inclusión de nuestras búsquedas han sido los siguientes:

- Fecha de publicación: últimos 10 años (PubMed), período entre 2010-2020 (Scopus)
- Idioma del texto: “Inglés”, “Español”
- Estudios en: “Humanos”, “Otros animales”
- Categorías de revistas: “Revistas dentales”
- Tipos de estudios: “Ensayo clínico”, “Ensayo clínico veterinario”, “Estudio observacional”, “Estudio observacional veterinario”, “Ensayo clínico aleatorizado controlado”, “Reporte de caso”, “Estudio clínico”, “Estudio comparativo”, “Estudio clínico controlado”, “Revisión sistemática”.

Como criterios de exclusión se han descartado aquellos artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión.

RESULTADOS

El total de estudios encontrados que cumplieron con los criterios de inclusión fueron 18 artículos, el proceso completo de búsqueda quedó reflejado en un diagrama de flujo (Figura 1).

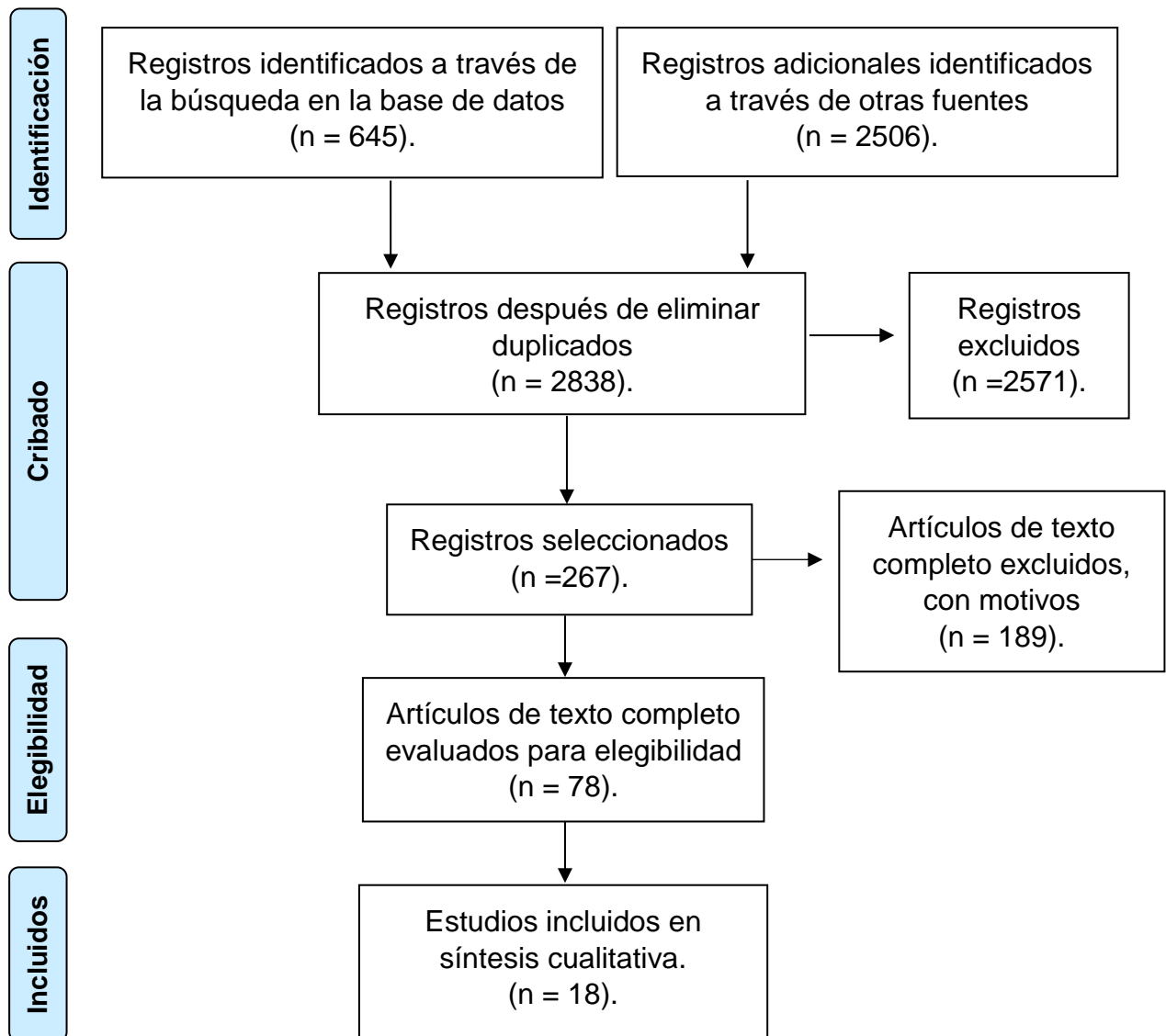


Figura 1

Los estudios incluidos y analizados quedan reflejados en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios incluidos.

Autor et al. año	REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	TAMAÑO MUESTRAL	TRASTORNO DE LA COAGULACIÓN	TRATAMIENTO PREVIO, PROTOCOLO	RESULTADOS
Yoshitake et al. 2011	Haemophilic pseudotumour of the mandible in a 5-year-old patient. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40(1):106–23.	Reporte de un caso.	1 paciente, enucleación pseudotumor hemofílico.	Hemofilia A.	Medidas sistémicas: - Factor recombinante VII 2,4 mg v.i antes del procedimiento quirúrgico y los 2 días posteriores cada 2-4 horas.	La enucleación de la lesión mediante legrado e irrigación y la administración del factor recombinante como medida hemostática ha resultado ser efectiva en el tratamiento del pseudotumor hemofílico con una pérdida de sangre de 30 ml.
Hewson et al. 2011	Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders*. Aust Dent J. 2011;56(2):221–6.	Informe de consenso.	7 estudios.	Hemofilia A, hemofilia B, enfermedad de von Willebrand.	Medidas sistémicas: consultar con el hematólogo y en función de la severidad del trastorno, reemplazo del factor deficitario Medidas locales: aplicar presión, enjuagues con TXA 5%, gel de fibrina, esponjas hemostáticas.	Será necesario un tratamiento de reemplazo asociado a medidas preventivas y hemostáticas locales, como son la desmopresina, ácido tranexámico, esponjas de fibrina, etc. Consultar con el hematólogo previamente.
Thronsdon et al. 2012	Pseudotumor of hemophilia in the mandible of a patient with hemophilia A. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113(2):229–33.	Reporte de un caso.	1 paciente, enucleación pseudotumor hemofílico.	Hemofilia A.	Medidas sistémicas: - Factor VIII 2750 U 1 hora antes - Ácido aminocaproico 5,5 g 1 hora antes	Los resultados obtenidos tras tratar el pseudotumor hemofílico mediante enucleación y factor VIII y ácido aminocaproico como medidas hemostáticas fueron satisfactorios.
Kazancioğlu et al. 2013	The Effectiveness of a New Hemostatic Agent (Ankaferd Blood Stopper) for the Control	Ensayo clínico controlado	27 pacientes (57)	Hemofilia A	Medidas sistémicas: - Reemplazo del factor VIII 1 hora antes del tratamiento dental.	La duración del sangrado fue significativamente menor en aquellos pacientes en los que se aplicó ABS (70 vs. 101 seg).

	of Bleeding following Tooth Extraction in Hemophilia: A Controlled Clinical Trial. Turkish J Hematol. 2013;30(1):19–24.	transversal .	exodoncias (4 cordales)).		<ul style="list-style-type: none"> - TXA v.o 12 horas antes y 30 mg/kg/día 5-7 días. Medidas locales: <ul style="list-style-type: none"> - Grupo tratamiento: 1-2 ml ABS - Grupo control: presión con gasa 	Se observó que el Ankaferd Blood Stopper conseguía de manera efectiva la hemostasia.
Anderson et al. 2013	Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. Br Dent J. 2013;215(10):497–504.	Revisión bibliográfica.	58 estudios.	Hemofilia A, hemofilia B, enfermedad de von Willebrand, deficiencia factor XI.	Medidas sistémicas: reemplazo del factor deficitario previamente al tratamiento odontológico y TXA v.o Medidas locales: enjuague TXA 5% antes y después del tratamiento dental hasta 7 días, sutura reabsorbible, férula quirúrgica y esponjas/gasas hemostáticas.	El tratamiento debe ser planificado entre el dentista y el hematólogo. Para procedimientos invasivos se requiere un nivel mínimo del concentrado del factor del 50%. Los agentes antifibrinolíticos deben prescribirse antes y después del tratamiento dental hasta 7 días. En caso de extracciones, debemos suturar y usar medidas locales como esponjas hemostáticas.
Donos et al. 2014	Dental implants in patients affected by systemic diseases. Br Dent J. 2014;217(8):425–30	Revisión bibliográfica.	135 estudios.	Enfermedad de von Willebrand, hemofilia A, hemofilia B.	Medidas sistémicas: <ul style="list-style-type: none"> - Aumentar el nivel del factor deficitario. - TXA v.o Medidas locales: enjuagues con ácido tranexámico 5% 7 días.	Cualquier tipo de cirugía deberá ser planificada con el centro de hemofilia. Es necesario aumentar el nivel del factor hasta un mínimo de un 50%; así como el uso previo y posterior de agentes antifibrinolíticos hasta 7 días.
Castellano s-Cosano et al. 2014	Protocol for Oral Implant Rehabilitation in a Hemophilic HIV-Positive Patient With Type C Hepatitis. Implant Dent. 2014;23(5):622–5.	Reporte de un caso.	1 paciente, 5 implantes.	Hemofilia A, VIH, hepatitis C.	Medidas sistémicas: <ul style="list-style-type: none"> - TXA 1g/6h/5-7 días desde la noche previa (v.o). - Concentrado factor VIII 3000 UI (v.i) 15 minutos antes y 24 horas después. - Concentrado factor VIII 2000 UI (v.i) 12 horas antes y 48 y 72 horas después. - Paracetamol 500 mg - Metamizol 575 mg - Amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 hr/7 días 	Los resultados obtenidos en este caso muestran que es posible el uso de la implantología para reponer piezas ausentes en pacientes con hemofilia A, VIH y hepatitis C sin complicaciones hemorrágicas siguiendo un protocolo de medidas hemostáticas proporcionado por el hematólogo.

Peisker et al. 2014	Management of dental extraction in patients with Haemophilia A and B: A report of 58 extractions. Med Oral Patol Oral y Cir Bucal. 2014;19(1):e55–60.	Reporte de casos.	15 pacientes (58 exodoncias).	Hemofilia A y hemofilia B.	Medidas sistémicas: - Concentrado de factor recombinante o derivado del plasma. - TXA 2 mg/kg/8 horas 7 días. Medidas locales: gasas con TXA, oxicelulosa, membranas de colágeno, gel de fibrina y sutura reabsorbible.	2 pacientes presentaron sangrados postoperatorios, de los cuales en uno se requirió concentrado del factor y en el otro caso se produjo epistaxis. De esta manera, se refleja que podemos conseguir una buena hemostasis siguiendo un protocolo previo y posterior al tratamiento dental.
Givol et al. 2015	Oral surgery-associated postoperative bleeding in haemophilia patients – a tertiary centre’s two decade experience. Haemophilia. 2015;21(2):234–40.	Estudio retrospectivo de cohortes.	125 pacientes (1968 tratamientos: 880 de alto riesgo (elevación de colgajo, exodoncias, biopsias, etc) y 1088 de bajo riesgo (ortodoncia, obturaciones, etc)).	Hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand (38 pacientes tenían además hepatitis C y 14 VIH).	Medidas sistémicas: - Concentrado del factor 1-2 horas antes del tratamiento dental. - Agentes antifibrinolíticos (TXA y EACA) y/o desmopresina Medidas locales: - Sutura de seda - Gasas con ácido tranexámico - Gel de fibrina - Enjuagues con TXA 10 mg/kg el día del tratamiento seguido de 5-14 días 3-4 veces al día.	Se produjeron sangrados postoperatorios en 40 pacientes. El gel de fibrina se asociaba significativamente al riesgo de sangrado (probablemente porque se aplicó en pacientes de alto riesgo) al igual que ocurría con los tratamientos considerados de “alto riesgo”. Se llega a la conclusión de que este tipo de pacientes pueden ser tratados de forma segura aplicando una cuidadosa hemostasia, mediante gel de fibrina, terapia sistémica y reemplazo del factor dependiendo del riesgo del tratamiento y del riesgo de sangrado del paciente.
Goldmann et al. 2015	No increased bleeding risk for oral surgery in patients with severe congenital bleeding disorders due to intense perioperative management. Oral Maxillofac Surg. 2015;19(2):195–200.	Estudio retrospectivo de casos y controles.	69 pacientes con trastornos de la coagulación, 69 pacientes	Hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand.	Medidas sistémicas: reemplazo del factor deficitario mediante concentrado del factor para conseguir un nivel en plasma >50%.	No hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de sangrado postoperatorio ni de tiempo de tratamiento.

			grupo control.			
Cocero et al. 2015	Autologous plasma rich in growth factors in the prevention of severe bleeding after teeth extractions in patients with bleeding disorders: A controlled comparison with fibrin glue. Blood Transfus. 2015;13(2):287–94.	Ensayo controlado prospectivo.	120 pacientes, 204 extracciones (30 cordales)	Hemofilia A, hemofilia B, enfermedad de Von Willebrand, deficiencia factor V/XI.	Medidas sistémicas previas: - TXA 25 mg/kg/8 horas hasta 5 días - Desmopresina 1 dosis 0.3 µg/kg (en algunos casos) - Factor recombinante o derivado del plasma Medidas locales: gel de fibrina o plasma autólogo rico en factores de crecimiento	En el grupo donde se aplicó gel de fibrina se produjo en un 5% sangrado postoperatorio y en el grupo PRGF en un 3,3%. Los resultados muestran que el PRGF funciona igual que el gel de fibrina como medida hemostática local, y además, tiene un origen autólogo y no necesita medidas sistémicas adicionales cuando ocurren sangrados secundarios.
Tijanic et al. 2015	Preparation of patients with hemophilia A for oral surgery. Acta Stomatol Naissi. 2015;31(71):1486–92.	Revisión bibliográfica.	16 estudios.	Hemofilia A.	Medidas sistémicas: - Reemplazo factor VIII para conseguir un nivel en plasma >50% previamente y los 5 días posteriores. - TXA previamente y los 7 días posteriores Medidas locales: sutura reabsorbible, oxichelulosa, gel de fibrina y TXA tópico.	Una cooperación estrecha entre el hematólogo y el odontólogo es necesaria para reducir las complicaciones en pacientes con hemofilia A. Se requerirá aplicación del concentrado del factor VIII 1-2 días antes del tratamiento quirúrgico oral para aumentar el nivel hasta un 50-80%, así como el uso de agentes antifibrinolíticos y hemostáticos locales.
Kwon et al. 2016	Haemophilic pseudotumour in two parts of the maxilla: case report. Dentomaxillofac Radiol. 2016 Jul;45(6):20150440.	Reporte de un caso.	1 paciente, enucleación pseudotumor hemofílico.	Hemofilia B.	Medidas sistémicas: concentrado del factor IX.	Tras la enucleación de la lesión con previas medidas hemostáticas, se obtuvo un resultado favorable, y a los 3 meses el paciente no presentaba ningún tipo de dolor.
Segna et al. 2017	Oral Surgery in Patients With Glanzmann Thrombasthenia: A Case Series. J Oral Maxillofac Surg. 2017;75(2):256–9.	Serie de casos.	3 pacientes.	Trombastenia de Glanzmann.	Medidas sistémicas: - TXA 10 mg/kg v.i Medidas locales: - Gasa hemostática reabsorbible - Sutura reabsorbible	Planificando adecuadamente el tratamiento entre hematólogo y cirujano oral se puede conseguir una hemostasis adecuada reduciendo la necesidad de concentrados de plaquetas.

					- Enjuagues con TXA cada 6 hrs	
Fénelon et al. 2018	Guided Implant Surgery to Reduce Morbidity in Von Willebrand Disease Patients: A Case Report. Open Dent J. 2018;12(1):80–6.	Reporte de un caso.	1 paciente, 1 extracción y 1 implante.	Enfermedad de von Willebrand.	Medidas sistémicas: Factor de von Willebrand 1 hora antes. Medidas locales: gel de fibrina y sutura reabsorbible. Tras el tratamiento: factor de von Willebrand cada 12 horas 2 días y TXA 3 veces/día 10 días.	La cirugía guiada permitió llevar a cabo la colocación del implante sin levantar colgajo, permitiendo así reducir tanto el tiempo del tratamiento como el sangrado postoperatorio.
Kumar et al. 2018	Spontaneous bone regeneration in a large haemophilic pseudotumour of mandible. BMJ Case Rep. 2018;2018.	Reporte de un caso.	1 paciente, descompresión pseudotumor hemofílico.	Hemofilia A.	Medidas sistémicas: - Factor VIII 400 U 30 min antes - 3 concentrados de plaquetas 30 min antes y durante el procedimiento - Factor VIII 200 U durante el procedimiento	Los resultados mostraron que el tratamiento del pseudotumor hemofílico mediante descompresión y medidas hemostáticas adecuadas fue efectivo.
Kang et al. 2018	Dental Implant Therapy on a Patient With von Willebrand Disease. Implant Dent. 2018;27(5):599–601.	Reporte de un caso.	1 paciente, 1 extracción, 1 implante.	Enfermedad de von Willebrand.	Medidas sistémicas: - Desmopresina 0.3 µg/kg en 50 ml de solución salina 90% v.i 1 hora antes de la intervención quirúrgica.	La paciente con enfermedad de von Willebrand fue tratada mediante cirugía de implantes con éxito, tras consultar con el hematólogo, aplicando medidas hemostáticas y eligiendo el tipo de implante más adecuado para reducir en lo posible el riesgo de trauma.
Van Galen et al. 2019	Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2019;(4):1–32.	Revisión sistemática	2 estudios.	Hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand.	Medidas sistémicas: - Reemplazo factor deficitario 1 hora antes. - En algunos casos TXA v.o 2 horas antes y 1 g 3 veces/día/5 días. - En otros casos EACA v.i 6 gr en 250 ml solución salina isotónica 1 hora antes, seguido de 6 gr v.o 4 veces al día/7-10 días.	A pesar de los beneficios que muestran previniendo las complicaciones hemorrágicas el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico administrados sistémicamente, no puede concluirse su eficacia definitiva en tratamientos quirúrgicos orales, ya que se identificaron muy pocos ensayos clínicos aleatorizados.

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios en la literatura científica que analicen e indiquen los tipos de tratamientos quirúrgicos odontológicos que están indicados y contraindicados en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación, así como un consenso establecido sobre el protocolo a seguir previa y posteriormente a la actuación quirúrgica odontológica.

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS INDICADOS Y CONTRAINDICADOS

En esta revisión bibliográfica nos centraremos fundamentalmente dentro del campo de la cirugía oral en las extracciones dentales, la colocación de implantes dentales, y el tratamiento de los “pseudotumores hemofílicos” y quistes, puesto que no se han encontrado artículos que analicen otros tratamientos quirúrgicos orales en pacientes con estas características.

En primer lugar, es importante saber que, en función de la severidad de la hemofilia (leve, moderada o severa), los procedimientos dentales pueden realizarse en medio hospitalario o en la clínica dental previa interconsulta con su hematólogo y con las necesarias medidas preventivas; en el caso de las hemofilias severas y moderadas si el tratamiento quirúrgico oral se ha realizado en el gabinete dental, el seguimiento postoperatorio inmediato debería de realizarse siempre en el ámbito hospitalario. La elaboración de las prótesis dentales, siempre y cuando no impliquen una lesión al tejido oral con riesgo de sangrado, pueden realizarse en el gabinete dental (6).

Anderson *et al.* 2013, comentan que al igual que ocurre con el tratamiento implantológico, las extracciones dentales han de planificarse previamente con el hematólogo, así como las medidas preoperatorias necesarias, como es la terapia de reemplazo del factor deficitario; acerca de la cual existen diferentes opiniones sobre las dosis que han de administrarse. Así, por ejemplo, el Consejo Europeo de Estandarización de la Hemofilia expresa que, muchos estudios de la literatura científica emplean una única dosis de concentrado del factor aumentando el nivel del mismo hasta un 30-50% previamente a las extracciones dentales, sin embargo, una encuesta a 26 centros de hemofilia de 15 países diferentes indicaban que era preferible aumentar hasta un 60-80% el nivel del factor deficitario (6). Respecto al uso

de la implantología en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación, exponen en su guía sobre el manejo odontológico de este tipo de pacientes que no existe aún un protocolo establecido, y que por ello será necesario planear y organizar el tratamiento previamente con el centro de tratamiento de la hemofilia (6).

Donos *et al.* 2014, en su revisión bibliográfica señalan que, a pesar de que este tipo de trastornos puede aumentar el riesgo de hemorragia durante la colocación de los implantes, no existe aún certeza de que supongan una contraindicación para el éxito de los implantes, y por tanto que fracasen debido a este tipo de patología; además indican que es preferible evitar los tratamientos consistentes en elevaciones de seno maxilar e injertos de hueso (13). Además, estos autores coinciden con Anderson *et al.* 2013 en que es necesario planificar todo el procedimiento con el hematólogo y discutir las medidas oportunas a tomar (6,13).

Castellanos-Cosano *et al.* 2014, reportaron un caso sobre un paciente con hemofilia A severa, VIH y hepatitis C, en el que rehabilitaron los sectores edéntulos de la arcada inferior mediante prótesis sobre implantes; se colocaron 5 implantes (35, 36, 44, 46, 47) para reponer 6 piezas dentales (44-47 y 35-36). Se consultó previamente con el hematólogo que indicó un protocolo a seguir para poder llevar a cabo el tratamiento quirúrgico oral sin complicaciones hemorrágicas. El protocolo consistió en: ácido tranexámico 1g (v.o)/6h durante 5-7 días, comenzando la noche previa al tratamiento dental; concentrado del factor VIII 3000 UI (v.i) 15 minutos antes de la cirugía y 24 horas después; concentrado del factor VIII 2000 UI (v.i) 12 horas antes y 48 y 72 horas después de la intervención; además de analgésicos y antibióticos. El tratamiento quirúrgico oral fue realizado en el gabinete dental. Previa elevación de un colgajo mucoperióstico y fresado óseo meticuloso, se insertaron los implantes tipo “tissue-level” para evitar de esta manera una segunda cirugía y los sangrados que se pudieran producir a nivel de la interfase implante-pilar de cicatrización durante las visitas siguientes. El paciente fue trasladado tras la intervención al ámbito hospitalario como indicó el hematólogo, para su observación y seguimiento. No se reportaron complicaciones postoperatorias (14).

Kang *et al.* 2018, posteriormente reportaron un caso de reposición de una pieza cariada no restaurable mediante un implante dental, a una paciente con enfermedad de von Willebrand. Previa interconsulta con el hematólogo, se recomendó una dosis

de desmopresina (0.3 µg/Kg en 50 ml de solución salina 90% i.v) 1 hora antes del procedimiento quirúrgico. A diferencia del caso previamente reportado, los autores decidieron realizar una técnica sin colgajo para la colocación del implante (15).

Fénelon *et al.* 2018, exponen, al igual que los autores anteriores, que no existe todavía evidencia alguna que indique que los trastornos sanguíneos sean una contraindicación absoluta para la colocación de implantes, aunque hay que tener siempre en cuenta que, para un tipo de tratamiento como es la cirugía de implantes, este tipo de pacientes tienen mayor riesgo de sufrir hemorragias extensas y duraderas (16).

Hewson *et al.* 2011, indican que es preferible evitar los tratamientos consistentes en elevaciones de seno e injertos de hueso ya que estas terapias quirúrgicas elevan considerablemente el riesgo de hemorragia (17).

Respecto al tratamiento de los pseudotumores previamente comentado, son lesiones que aparecen en un pequeño porcentaje de pacientes con hemofilia, cuando la lesión es de pequeño tamaño se intenta tratar mediante legrado de la misma y con una administración adecuada del factor deficiente. Sin embargo, si la lesión es de gran tamaño y hay bastante afectación ósea o bien, el tratamiento conservador ha fracasado, podría llegar a optarse por cirugía resectiva. Pero debido a que este tipo de lesión es muy poco frecuente, no existe un protocolo estandarizado que describa su adecuado tratamiento (11,12).

Yoshitake *et al.* 2011, reportaron el caso de un paciente con hemofilia A severa que presentaba inflamación a nivel mandibular en el lado derecho, que había aumentado de tamaño progresivamente. A la palpación se distinguía una tumoración dura adherida al hueso. En las imágenes radiológicas se observaba una imagen radiolúcida que emergía hacia lingual del borde mandibular derecho de 24x10 mm de diámetro (Figura 2 y 3). Se sospechaba de pseudotumor hemofílico o ameloblastoma por lo que se realizó una biopsia que confirmó el diagnóstico de pseudotumor. En este caso el tratamiento consistió en la enucleación de la lesión con legrado e irrigación bajo anestesia general, accediendo a la misma extraoralmente, ya que la lesión había estado aumentando de tamaño en los meses anteriores. Previamente a la intervención se le administró al paciente factor recombinante VII (2,4 mg v.i) (por presentar

inhibidores del factor VIII) seguido de los dos días siguientes a la misma cada 2-4 horas con la misma dosis. Se estimó que se produjo una pérdida de sangre de 30 ml. A los 3 años la imagen radiolúcida ya no se observaba (Figura 4) (12).

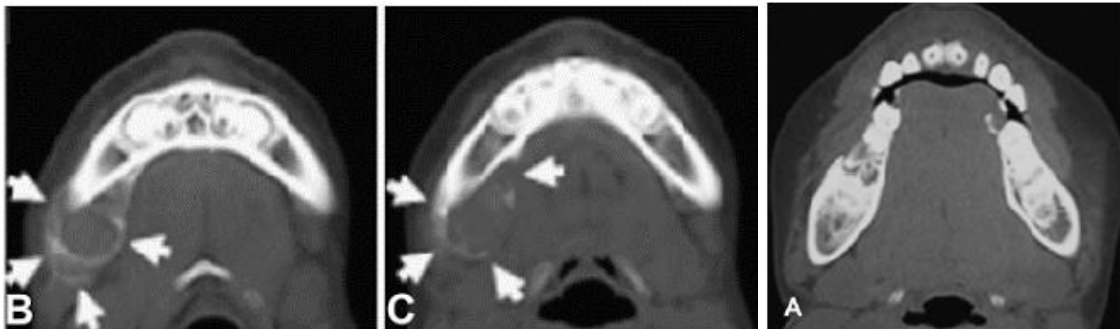


Figura 2 y 3. Imagen radiolúcida que sobresale hacia lingual del borde mandibular derecho.

Figura 4. A los 3 años de la intervención quirúrgica. La imagen radiolúcida ha desaparecido.

Thronson *et al.* 2012, describieron otro caso de pseudotumor hemofílico (Figura 5 y 6) con una extensión desde distal del segundo premolar inferior izquierdo hasta el tercer molar de 4.8x2.4 cm de tamaño, firme a la palpación. Esta lesión abarcaba el borde inferior de la mandíbula, incluyendo los ápices de los molares. En la tomografía axial computerizada (TAC) se observaba una zona expansiva con interrupción de la cortical e inflamación de los tejidos blandos del área en cuestión. En este caso el tratamiento también consistió en la enucleación con legrado de la lesión intraoralmente, además de la extracción de los molares y el segundo premolar del tercer cuadrante y bajo anestesia general. Previamente como medidas hemostáticas se le administraron 2750 U de factor VIII y 5,5 g de ácido aminocaproico (10).

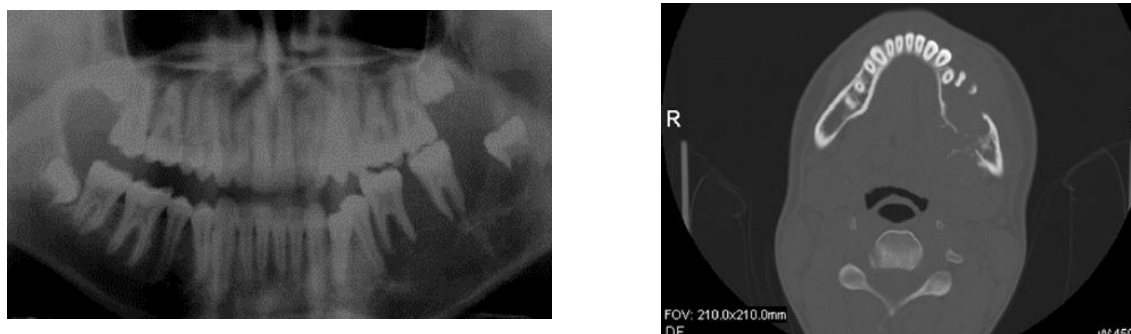


Figura 5 y 6. Pseudotumor hemofílico de 4.8 x 2.4 cm que se extiende desde distal del segundo premolar inferior izquierdo hasta el tercer molar.

Kumar *et al.* 2018, exponen otro caso de pseudotumor hemofílico en un paciente con hemofilia A y trombostenia de Glanzmann en la rama mandibular izquierda. En la ortopantomografía se observaba una imagen radiolúcida con un segundo molar permanente impactado (Figura 7). El tratamiento de elección fue la descompresión de la lesión debido a su extensión, seguido de la extracción del primer molar permanente. Se administraron 400 U de factor VIII y 3 concentrados de plaquetas 30 minutos antes de la intervención, y durante el tratamiento hubo que repetir este procedimiento debido al sangrado, pero con una dosis inferior de factor VIII (200 U). Se produjo una pérdida de sangre de unos 600 ml. A los 9 meses se produjo la desaparición total de la imagen radiolúcida, con formación ósea y además la erupción del segundo molar (Figura 8) (11).



Figuras 7 y 8. Ortopantomografía antes del tratamiento donde se observa una imagen radiolúcida en la rama mandibular izquierda con un segundo molar impactado. Y a los 9 meses del tratamiento quirúrgico.

Kwon *et al.* 2016, reportaron el caso de un paciente con hemofilia B que presentaba un pseudotumor hemofílico tanto en la parte anterior del seno maxilar izquierdo, que se observaba como una lesión expansiva que comprimía el conducto nasolagrimal; como en el proceso palatino que se mostraba engrosado y con un patrón de hueso trabeculado alterado. Se recurrió a la enucleación de la lesión con medidas hemostáticas previas (concentrado del factor IX), en concordancia con los autores previamente comentados (18).

Segna *et al.* 2017, en su serie de casos exponen el de un paciente con trombostenia de Glanzmann que presentaba dolor e inflamación en la zona del primer cuadrante provocado por un quiste periapical en el 16. El tratamiento consistió en la extracción de dicha pieza dental y remoción del granuloma periapical y legrado de la cavidad. Como medida hemostática se administró ácido tranexámico (10 mg/kg v.i) previamente, y después del tratamiento quirúrgico se colocó una gasa absorbible hemostática y sutura reabsorbible (3).

RIESGOS DE HEMORRAGIA Y MEDIDAS PARA PREVENIRLA

Cocero *et al.* 2015, señalan que, ante un tratamiento quirúrgico dental en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación son necesarias medidas preoperatorias hematológicas, dentro de las cuales podemos encontrar la desmopresina, agentes antifibrinolíticos y concentrados del factor recombinantes y derivados del plasma en conjunción con medidas hemostáticas locales. Éstas últimas acompañarán siempre a la terapia sistémica de reemplazo del factor, y en los casos en los que la enfermedad se considere leve, estas medidas locales serán el único tratamiento necesario (19).

En caso de no utilizar medidas hemostáticas para prevenir las posibles complicaciones hemorrágicas, estas ocurren en un 73% de los pacientes con hemofilia tras someterse a un procedimiento quirúrgico oral (20).

MEDIDAS PREOPERATORIAS SISTÉMICAS

Goldmann *et al.* 2015, en su estudio explican que uno de los factores principales para prevenir las complicaciones en este tipo de pacientes previo a tratamientos quirúrgicos orales, es la sustitución del factor deficitario para obtener un nivel de actividad perioperatorio del mismo superior al 50% (21).

Tijanac *et al.* 2015, coinciden con los autores anteriores y detallan que el nivel del factor debe encontrarse entre un 50-80% antes de la cirugía, 30-80% los 5 días posteriores al tratamiento y 30% las dos semanas siguientes. Indicando que hay que comenzar con la administración del concentrado del factor uno o dos días antes a la intervención, y el nivel de actividad del mismo debe mantenerse tanto antes como los cinco días posteriores a la misma (22).

Peisker *et al.* 2014, exponen que, se pueden encontrar dos tipos de concentrados de factores VIII y IX; factores recombinantes o derivados del plasma. La Federación Mundial de la Hemofilia no indica una preferencia por uno de ellos. El cálculo de la dosis necesaria del factor emplea la siguiente fórmula (23):

$$\begin{aligned} \text{Dosis (unidades)} &= \text{Peso (Kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII} \left(\frac{\text{IU}}{\text{dL}} \text{ o } \% \right) \times 0.5 \\ &= \text{Peso (Kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX} \left(\frac{\text{IU}}{\text{dL}} \text{ o } \% \right) \end{aligned}$$

Existen casos en los que se producen anticuerpos contra los factores VIII o IX; aproximadamente entre el 8-20% de pacientes con hemofilia A severa y 2.5-16% en caso de hemofilia B severa. En estos pacientes, la terapia habitual de reemplazo del factor no surte efecto y habría que emplear otras opciones como son el concentrado del complejo de protrombina activada o concentrado de factor VII recombinante (23).

Givol *et al.* 2015, realizaron la administración de los concentrados de factores, 1-2 horas antes de la intervención quirúrgica oral, coincidiendo con el ensayo clínico controlado de Kazancioğlu *et al.* 2013 (24,25).

Van Galen *et al.* 2019, en su revisión bibliográfica exponen que, dentro de las medidas terapéuticas para prevenir las hemorragias en pacientes con trastornos de la coagulación, encontramos los agentes antifibrinolíticos, como son el ácido tranexámico (TXA) y el ácido épsilon aminocaproico (EACA) (20). Estos agentes antifibrinolíticos actúan uniéndose de forma reversible al plasminógeno, evitando que se transforme en plasmina, e impidiendo así que éste interaccione con la fibrina y por tanto, que el coágulo formado no se degrade (20,23). Se pueden administrar por diferentes vías, así, el TXA puede utilizarse como enjuague bucal (10 ml cuatro veces al día), por vía oral (1-1,5 g/2-3 veces al día) y por vía intravenosa (0.5-1g/2-3 veces al día) y el EACA por vía oral (se comienza con una dosis de 4-5 g seguido de una dosis de 1-1,25 g cada hora, siendo la dosis máxima de 24 g en 24 horas) y por vía intravenosa (se empieza también con una dosis de 4-5 g y se continua con 1g/hora). Ambos pueden emplearse tanto previa y posteriormente al tratamiento quirúrgico que se va a realizar como durante el mismo (20). Estos autores a partir de los resultados de los ensayos incluidos en su revisión bibliográfica nos indican que la terapia antifibrinolítica muestra beneficios a la hora de reducir el número de hemorragias, así como la cantidad de sangrado, pero se requieren más estudios para poder concluir que es una terapia efectiva en el caso de pacientes hemofílicos durante tratamientos quirúrgicos dentales (20). Algunos autores recomiendan la administración de estos agentes antifibrinolíticos justo antes de la intervención y posteriormente a la misma durante 7 días; además de la administración previa al tratamiento quirúrgico del concentrado del factor (22,23).

Peisker *et al.* 2014, comentan que la terapia de reemplazo del factor puede conllevar una serie de riesgos como son la transmisión de infecciones o crear anticuerpos contra

los factores en cuestión por lo que otra opción de tratamiento en pacientes con hemofilia A leve o moderada es el empleo de la desmopresina, que, con una única dosis (0.3 µg/Kg) puede aumentar el nivel del factor de 3 a 6 veces y no presenta los riesgos descritos (23).

En el estudio retrospectivo de cohortes de Givol *et al.* 2015, se realizaron un total de 1968 tratamientos dentales en 125 pacientes. Se aplicaron las medidas sistémicas (concentrados del factor, agentes antifibrinolíticos y/o desmopresina) y locales (gel de fibrina, gasas y enjuagues con ácido tranexámico) según el criterio del hematólogo. Se produjeron 40 casos de sangrados postoperatorios (definiéndose estos como exceso de sangrado dentro de los 20 días posteriores al tratamiento dental), 35 de los cuales se dieron en pacientes en los que se efectuaba un tratamiento considerado de “alto riesgo” (extracciones, elevación de colgajo, procedimiento quirúrgico, etc), lo que indica que hay una relación significativa entre los tratamientos dentales de alto riesgo y el sangrado postoperatorio. Además, en 24 de esos 40 casos de sangrado se aplicó gel de fibrina, observándose una relación significativa entre este producto y el sangrado postoperatorio, aunque los autores sugieren que esto podría deberse a que éste se aplicó fundamentalmente en casos de hemofilia severa y por tanto no podría considerarse como una causa de sangrado (24).

MEDIDAS LOCALES TRAS LA CIRUGÍA

Existen diferentes terapias locales hemostáticas, las cuales se elegirán dependiendo de las características clínicas de cada paciente, así como el riesgo de sangrado.

Cocero *et al.* 2015, en su estudio prospectivo compararon el gel de fibrina (fibrin glue) con el plasma autólogo rico en factores de crecimiento (PRGF) como medidas hemostáticas locales. El gel de fibrina (Figura 9) consiste en una mezcla de concentrado de fibrinógeno, factor XIII, fibronectina, cloruro de calcio, trombina e inhibidor de la fibrinólisis, lo que hace que se forme un coágulo de fibrina. El inconveniente de este gel es que, al ser un derivado del plasma, tiene la posibilidad de transmitir infecciones virales. En cuanto al plasma rico en factores de crecimiento (Figura 10), éste se obtuvo extrayendo 10-20 ml de sangre a cada paciente; ésta se centrifugaba a 1800 rpm en un tubo con una solución de citrato trisódico (como anticoagulante) durante 8 minutos; y, una vez centrifugada, se obtienen los 3 elementos básicos de la sangre, localizándose el PRGF entre las células rojas

sanguíneas y el plasma pobre en factores de crecimiento. Se añaden 30 ml de cloruro de calcio al 10% a cada 1 ml de PRGF y a los 15-20 minutos se formaba el gel (19). Concluyeron que el PRGF es igual de efectivo como medida hemostática local que el gel de fibrina teniendo, además, la ventaja de que al provenir del propio paciente, no transmite infecciones virales; y acelera la curación de la herida (19). En los casos en los que se produjeron hemorragias secundarias, en el caso del gel de fibrina era necesario aplicar un tratamiento sistémico, mientras que en el caso del PRGF bastaba con volver a aplicarlo por segunda vez (19).

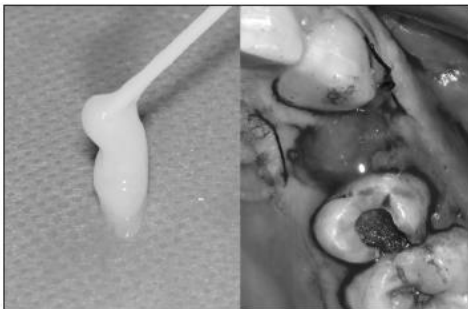


Figura 9

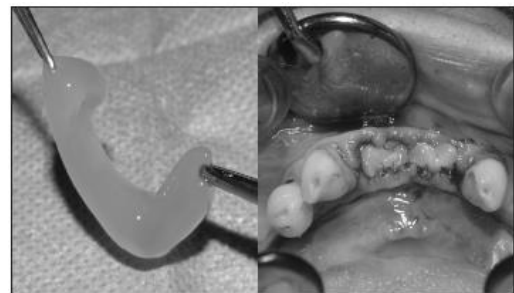


Figura 10

Goldmann *et al.* 2015, comentan que además de las medidas sistémicas que nos indicaban para tener éxito en la prevención de complicaciones hemorrágicas, son necesarias medidas hemostáticas locales. En su caso utilizaron conos de colágeno y/o celulosa oxidada en el alveolo post-extracción; en casos necesarios gel de fibrina y ácido tranexámico y el cierre de las heridas se realizaron con suturas reabsorbibles para evitar de esta manera que al extraer la sutura se crease una hemorragia y además que los bordes de la herida permaneciesen adaptados durante más tiempo. Con todas estas medidas obtuvieron como resultado que no se produjeron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de sangrado entre el grupo control (pacientes sanos) y el grupo de pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación (21).

Tijanac *et al.* 2015, coinciden con los autores anteriores en el uso de las medidas hemostáticas locales descritas, y explican que haciendo uso de las mismas durante una o dos semanas, el riesgo de complicaciones hemorrágicas se reduce a un 2% (22).

Peisker *et al.* 2014, en su reporte de casos comentan que además de algunas de las medidas ya mencionadas, emplearon membranas de colágeno (Lyostypt) y oxixelulosa (Tabotamp). Como resultado de la combinación de las medidas sistémicas y locales, de 15 pacientes tratados sólo 2 presentaron sangrados postoperatorios. (23)

Kazancioğlu *et al.* 2013, realizaron un ensayo clínico controlado con un total de 57 extracciones en 27 pacientes con hemofilia A. Se administraron concentrados del factor 1 hora antes del procedimiento y ácido tranexámico por vía oral 12 horas antes; y como medida hemostática local, en el grupo de “tratamiento” se aplicó mediante pulverización 1-2 ml del hemostático “Ankaferd Blood Stopper” (ABS) que consiste en una mezcla de extractos de plantas (*Urtica dioica*, *Vitis vinífera*, *Glycyrrhiza glabra*, *Alpinia officinarum* y *Thymus vulgaris*) que exponen que actúa creando una red de proteínas encapsuladas con participación de las células sanguíneas y formando una serie de puntos focales para la agregación de eritrocitos y la configuración consiguiente de una masa; mientras que en el grupo control se aplicó únicamente una gasa. Se observó que el tiempo de duración del sangrado fue significativamente menor en el grupo ABS que en el grupo control (25).

Además de la aplicación de medicamentos, será necesario hacer algunas modificaciones a la hora de efectuar el tratamiento quirúrgico con la intención de minimizar al máximo las posibilidades de hemorragias, como son el disminuir el número de extracciones a realizar en una sesión, reducir el tamaño de los colgajos, eliminar la totalidad del tejido de granulación, así como suturar e intentar conseguir un cierre primario de la herida (17).

CONCLUSIÓN

- 1- Existen muy pocos estudios en la literatura científica que analicen e indiquen el protocolo que debe seguirse a la hora de realizar un tratamiento quirúrgico oral en pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación.
- 2- Es importante consultar previamente con el hematólogo y llegar a un consenso acerca de las medidas más adecuadas que deben tomarse tanto previamente como durante y una vez finalizado el tratamiento dental.
- 3- Podemos encontrar diferentes medidas hemostáticas que ayudan a prevenir los riesgos hemorrágicos en el paciente, tanto sistémicas como locales, que han demostrado su eficacia reduciendo el número de sangrados postoperatorios o la duración de los mismos.
- 4- Por tanto, los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación pueden ser tratados quirúrgicamente (siempre que el tratamiento esté indicado) tomando las medidas hemostáticas adecuadas consultando previamente con el centro hematológico o el hematólogo, aunque no exista aún un protocolo definido en cuanto a la forma de actuación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arrieta-Blanco J, Onate-Sanchez R, Martinez-Lopez F, Onate-Cabrerizo D, Cabrerizo-Merino M. Inherited, congenital and acquired disorders by hemostasis (vascular, platelet and plasmatic phases) with repercussions in the therapeutic oral sphere. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2014;19(3):e280-8.
2. Horava SD, Peppas NA. Recent advances in hemophilia B therapy. *Drug Deliv Transl Res*. 2017;7(3):359–71.
3. Segna E, Artoni A, Sacco R, Gianni AB. Oral Surgery in Patients With Glanzmann Thrombasthenia: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(2):256–9.
4. Zaliuniene R, Peciuliene V, Brukiene V, Aleksejuniene J. Hemophilia and oral health. *Stomatol Balt Dent Maxillofac J*. 2014;16(4):127–31.
5. Liras A, Romeu L. Dental management of patients with haemophilia in the era of recombinant treatments: increased efficacy and decreased clinical risk. *BMJ Case Rep*. 2019;12(4):e227974.
6. Anderson JAM, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J*. 2013;215(10):497–504.
7. Bajkin BV, Rajic NV, Vujkov SB. Dental Extraction in a Hemophilia Patient Without Factor Replacement Therapy: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(10):2276–7.
8. Rebolledo Cobos ML, Bermeo Serrato S. El paciente hemofílico: consideraciones clínicas y moleculares de importancia para el odontólogo. *Rev Cuba Estomatol*. 2019;56(3):e1904.
9. Ziebolz D, Stühmer C, Hornecker E, Zapf A, Mausberg RF, Chenot JF. Oral health in adult patients with congenital coagulation disorders - a case control study. *Haemophilia*. 2011;17(3):527–31.
10. Thronson RR, Baker D, Kennedy P, McDaniel K. Pseudotumor of hemophilia in the mandible of a patient with hemophilia A. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(2):229–33.
11. Kumar S, Charllu AP, Chacko R, Porinchu J. Spontaneous bone regeneration in a large haemophilic pseudotumour of mandible. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr-

- 2018-226088.
12. Yoshitake Y, Nakayama H, Takamune Y, Yasunaga M, Hiraki A, Shinoahara M. Haemophilic pseudotumour of the mandible in a 5-year-old patient. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:106–23.
 13. Donos N, Calciolari E. Dental implants in patients affected by systemic diseases. *Br Dent J.* 2014;217(8):425–30.
 14. Castellanos-Cosano L, Núñez-Vázquez R-J, Segura-Egea J-J, Torres-Lagares D, Corcuera-Flores J-R, Machuca-Portillo G. Protocol for Oral Implant Rehabilitation in a Hemophilic HIV-Positive Patient With Type C Hepatitis. *Implant Dent.* 2014;23(5):622–5.
 15. Kang M, Kang P. Dental Implant Therapy on a Patient With von Willebrand Disease. *Implant Dent.* 2018;27(5):599–601.
 16. Fénelon M, Castet S, Fricain J-C, Catros S. Guided Implant Surgery to Reduce Morbidity in Von Willebrand Disease Patients: A Case Report. *Open Dent J.* 2018;12(1):80–6.
 17. Hewson I, Daly J, Hallett K, Liberali S, Scott C, Spaile G, et al. Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders*. *Aust Dent J.* 2011;56(2):221–6.
 18. Kwon AY, Huh KH, Yi WJ, Symkhampha K, Heo MS, Lee SS, et al. Haemophilic pseudotumour in two parts of the maxilla: case report. *Dentomaxillofac Radiol.* 2016;45(6):20150440.
 19. Cocero N, Pucci F, Messina M, Pollio B, Mozzati M, Bergamasco L. Autologous plasma rich in growth factors in the prevention of severe bleeding after teeth extractions in patients with bleeding disorders: A controlled comparison with fibrin glue. *Blood Transfus.* 2015;13(2):287–94.
 20. van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(4):1–32.
 21. Goldmann G, Berens C, Marquardt N, Reich R, Oldenburg J, Wenghoefer M. No increased bleeding risk for oral surgery in patients with severe congenital bleeding disorders due to intense perioperative management. *Oral Maxillofac Surg.* 2015;19(2):195–200.
 22. Tijanic I, Vucic M, Macukanovic-Golubovic L, Marjanovic G, Buric N, Tijanic M.

- Preparation of patients with hemophilia A for oral surgery. *Acta Stomatol Naissi*. 2015;31(71):1486–92.
23. Peisker A, Raschke G, Schultze-Mosgau S. Management of dental extraction in patients with Haemophilia A and B: A report of 58 extractions. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2014;19(1):e55–60.
 24. Givol N, Hirschhorn A, Lubetsky A, Bashari D, Kenet G. Oral surgery-associated postoperative bleeding in haemophilia patients – a tertiary centre’s two decade experience. *Haemophilia*. 2015;21(2):234–40.
 25. Kazancıoğlu HO, Çakır O, Ak G, Zülfikar B. The Effectiveness of a New Hemostatic Agent (Ankaferd Blood Stopper) for the Control of Bleeding following Tooth Extraction in Hemophilia: A Controlled Clinical Trial. *Turkish J Hematol*. 2013;30(1):19–24.