

Tratamiento dental en pacientes infantiles con hemofilia A. Revisión literaria.

Manjón Vega M¹

López-Valverde N²

Lacasa Blázquez L¹

Vargas Olegario T¹

Peralta B¹

Giovannini G¹

Gómez de Diego R³

¹ Profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Alfonso X el Sabio, Madrid, España.

² Alumno interno, Departamento de Cirugía y Estomatología, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

³ Profesor Asociado, Departamento de Medicina y Estomatología, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

RESUMEN

La hemofilia enfermedad hereditaria, de baja prevalencia y manifestaciones clínicas en los varones, presenta dos tipos: A y B, viéndose afectados los factores de la coagulación VIII y IX respectivamente, y clasificándose como leve, moderada o severa. Su clínica se asocia a hemorragias y alteraciones articulares. Las pruebas de laboratorio presentan un tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, debiéndose analizar los factores de la coagulación para determinar el tipo de enfermedad. Su tratamiento se asocia a la administración de los factores deficitarios y el uso de antifibrinolíticos.

Se llevó a cabo una revisión literaria de los últimos 10 años en la base de datos PubMed/MEDLINE y biblioteca de la Universidad de Salamanca, obteniéndose para su análisis 25 artículos que cumplían los criterios de inclusión propuestos.

Las técnicas anestésicas recomendadas parecen ser las infiltrativas, utilizando fármacos con vasoconstrictor. El paciente hemofílico no tiene mayor prevalencia de caries, siendo recomendable el tratamiento de exéresis pulpar frente a la exodoncia dental. Estos sujetos pueden ser tratados ortodónticamente sin registrar una mayor incidencia de complicaciones, siempre que se asocie a un control profesional exhaustivo de la salud gingival. Tanto en los

tratamientos periodontales subgingivales como en las extracciones múltiples es recomendable, en los tipos moderado y severo de la enfermedad, recurrir a la aplicación de los factores deficitarios, así como a antifibrinolíticos, lo que permite el tratamiento ambulatorio del paciente.

PALABRAS CLAVE:

Hemophilia, dentistry, “children dentistry”, “children hemophilia”.

SUMMARY

Hemophilia hereditary disease, of low prevalence and clinical manifestations in men, presents two types: A and B, being affected coagulation factors VIII and IX respectively, and being classified as mild, moderate or severe. His clinic is associated with hemorrhages and joint disorders. Laboratory tests have a prolonged activated partial thromboplastin time, and coagulation factors must be analyzed to determine the type of disease. Its treatment is associated with the administration of deficit factors and the use of antifibrinolytics.

A literary review of the last 10 years was carried out in the PubMed / MEDLINE database and library of the University of Salamanca, obtaining for analysis 25 articles that met the proposed inclusion criteria.

The recommended anesthetic techniques seem to be infiltrative, using drugs with vasoconstrictor. The hemophiliac patient does not have a higher prevalence of caries, being recommended the treatment of pulp exeresis versus dental exodontics. These subjects can be treated orthodontically without registering a higher incidence of complications, as long as it is associated with an exhaustive professional control of gingival health. In both subgingival periodontal treatments and in multiple extractions, it is advisable, in the moderate and severe types of the disease, to resort to the application of deficit factors, as well as to antifibrinolytics, which allows the outpatient treatment of the patient.

KEYWORDS

Hemophilia, dentistry, “children dentistry”, “children hemophilia”.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia, enfermedad genética hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, afecta a la cascada de coagulación sanguínea, siendo su principal manifestación en varones hemorragias y hematomas; así como, anemia por pérdida de sangre. De baja prevalencia, diagnóstico y tratamiento complicado, la esperanza de vida del enfermo es similar a la del sujeto sano si recibe el tratamiento adecuado. La terapia génica pudiera ser el tratamiento de elección¹⁻³.

Se han clasificado dos tipos de enfermedad: La “A” originada por la baja concentración plasmática del factor VIII de coagulación, y la “B” asociada a déficit del factor IX. La literatura establece, según la actividad de los niveles plasmáticos de los factores descritos, su clasificación como tipo leve (> 5 %), moderado (de 1 a 5 %) y severo (< 1 %)^{2,4}.

Es el desorden más común de los trastornos de la coagulación asociados a herencia. Su prevalencia es mayor para el tipo “A” (1 de 5.000 sujetos), que para el “B” (1 de 30.000); registrando la “A” una frecuencia en el rango del 80-85% del total de los casos. Siendo los países más afectados: Estados Unidos, India y Brasil^{4,5}.

Su clínica es indiferenciable para ambos tipos y se asocia a hematomas musculares, hemorragias cerebrales (las menos frecuentes) y hemartrosis

en articulaciones de carga (las más habituales); asimismo, la literatura describe hemorragias urinarias, mediastinales, digestivas, oftálmicas y de la mucosa bucal^{4,6}. La hemartrosis comienza a los dos años de vida, asociada al aumento de estrés y movilidad articular, las repetidas hemorragias favorecen la hipertrofia sinovial y la degeneración articular pudiéndose producir la incapacidad locomotora del sujeto^{7,8}. En la Tabla 1 se describen los tipos, frecuencia y signos clínicos de esta patología.

Tipo	Frecuencia	Signos
Leve	50%	Hemorragias asociadas a cirugía importante o traumatismo
Moderada	15%	Hemorragias espontáneas o como en el tipo leve
Severa	35%	Hemorragias espontáneas con mayor frecuencia en músculos y articulaciones.

Tabla 1: Tipos, frecuencia y signos de la hemofilia

Su diagnóstico se basa en la historia familiar, signos descritos y pruebas de laboratorio, donde se muestra un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado, debiéndose analizar los factores de la coagulación para determinar el tipo de enfermedad^{4,5,9,10}. Actualmente, se realiza diagnóstico prenatal mediante análisis de muestras de las vellosidades coriónicas entre la 11ª y 14ª semana de embarazo, o amniocentesis entre la 15ª y 20ª semana^{3,11}. El dentista puede ser el profesional de la salud que diagnostique esta patología al someter al niño a algún tratamiento dental¹⁰.

Su tratamiento consiste en administrar concentrados (derivados del plasma sanguíneo u obtenidos de forma recombinante) de los factores deficitarios desde los dos años hasta los 18 años de edad. Ante un tratamiento odontológico invasivo, en la tipo “A” se administra pre-tratamiento concentrado de factor VIII inactivado vírico o recombinante cada 8 o 12 horas, con una duración post-tratamiento de hasta 2 o 3 semanas. En la tipo “B” se da factor IX cada 18-24 horas, asociado a protombina, antifibrinolíticos y desmopresina^{6,10,12,13}.

En los tratamientos dentales de adultos deben conocerse los signos y síntomas patognomónicos para aprovechar la vida media del factor de coagulación administrado^{2,10,14-16}; asimismo, en el odontopediátrico se requiere una acción rápida que evite el compromiso psico-físico del sujeto^{1,16,17}, dadas las características orales y psicológicas del niño hemofílico, como recientemente han demostrado Fiorillo y cols., en su metaanálisis sobre 16 estudios publicados en los últimos 10 años¹⁸.

El objetivo de esta revisión literaria ha sido conocer las recomendaciones más actuales asociadas al tratamiento odontológico de pacientes infantiles hemofílicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed/MEDLINE, desde enero de 2009 a agosto de 2019. Para obtener los términos de búsqueda se elaboró un formulario PICO (Tabla 2), a partir de la pregunta: ¿Necesitan los niños hemofílicos algún tipo de tratamiento médico asociado al tratamiento dental?.

Población	Intervención	Comparación	Variables a analizar
Niños que padecen hemofilia	Necesidad de tratamiento odontológico	Niños sin enfermedad	· Necesidad de perfusión de factores deficitarios. · Uso de antifibrinolíticos.

Tabla 2: Formulario PICO utilizado para la obtención de las palabras clave

Obteniéndose como palabras clave: hemophilia, dentistry, “children dentistry” y “children hemophilia”, y uniendo los términos mediante operadores booleanos según los algoritmos: “Hemophilia AND Dentistry”, “Hemophilia AND Children Dentistry”, “Children Hemophilia AND Dentistry. Como criterios de inclusión los artículos seleccionados debían estar escritos en inglés o español, ser del tipo ensayos clínicos (aleatorizados o no), revisiones metanaalíticas, literarias o series de casos, realizados en humanos y con resumen localizable.

La primera búsqueda registro un total de 785 artículos, la segunda mostró un total de 62 trabajos y la búsqueda final reveló 230 publicaciones, obteniéndose un total de 1077 divulgaciones. La eliminación de los duplicados redujo a 485 artículos la búsqueda, y al aplicar los criterios de inclusión descritos se obtuvieron 46 trabajos de los que se leyó el título y resumen, quedando para su análisis 23 artículos que se leyeron a texto completo (LLB, TVO, GG y BPJ). Se realizó una búsqueda manual complementaria en la biblioteca de la Universidad de Salamanca (NL-V) para verificar aquellos aspectos médicos, terapéuticos o de tratamiento que necesiten aclararse con el método científico y hubiesen sido publicados con anterioridad al criterio de inclusión expuesto obteniéndose 11 publicaciones de las cuales 2 se incorporaron a esta revisión literaria. Cuando existieron conflictos entre los revisores, los artículos fueron analizados por otros dos (MMV y RGD) bajo el criterio de un revisor independiente (ALVC).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 25 artículos seleccionados para la realización de esta revisión, nueve asocian el tratamiento dental y los sujetos hemofílicos^{1,12,16,19-21,24,29,31}, uno son recomendaciones de un grupo de trabajo para el manejo del paciente hemofílico², cinco analizan las terapias y tratamientos de enfermo^{5,6,10,17,26}, dos registran la asociación entre las alteraciones óseas y articulares en sujetos hemofílicos^{7,8}, uno estudia los parámetros clínicos y de laboratorio en la hemofilia A9, tres asocian el estado de salud bucal y periodontal y la presencia de enfermedad^{22,23,32}, dos relacionan la ansiedad, el tratamiento dental y la hemofilia^{18,34}, y otros dos asocian tratamientos médicos antialgícos y antiinfecciosos en sujetos hemofílicos^{35,36}.

Esta patología genética que afecta a la coagulación sanguínea de los varones, obliga al odontólogo a conocer los diferentes métodos para mantener la hemostasia peri y post-operatoria. Por lo expuesto, se analizó el uso de las técnicas anestésicas y de los tratamientos dentales más habituales.

Los anestésicos locales deben infiltrarse lentamente para prevenir hematomas y favorecer la hemostasia zonal, evitándose técnicas tronculares, del suelo de la boca e infiltrativas de bloqueo del nervio lingual, recurriendo a anestésias intraligamentosas o intrapapilares asociadas a infiltrativas vestibulares;

y recomendado, post-tratamiento, aumentar los niveles del factor de la coagulación deficitario¹⁶. Por el contrario Martínez-Rider y cols., no consideran el uso de estos factores y recomiendan consultar la opinión del hematólogo antes de realizar técnicas infiltrativas del suelo de la boca o territorio del nervio lingual¹. El uso de vasoconstrictores asociados al anestésico está ampliamente defendido en la literatura consultada^{1,19}. Frente a las técnicas locales, Rayen y cols., defienden el tratamiento hospitalario bajo anestesia general si se va a someter al sujeto a la rehabilitación total de la boca o en casos de cirugía bucal mayor²⁰, aunque su uso debe ser muy cuidadoso por el riesgo de producir hemorragias submucosas asociadas a la intubación nasal que pueden ser mortales^{2,21}; asimismo, el uso de ansiolíticos pre-infiltración anestésica parece estar recomendado en sujetos nerviosos¹⁸. En la Tabla 3 se especifican las diferentes técnicas y recomendaciones más usuales.

Tipo	Técnica infiltrativa	Técnica troncular
Leve	NPT	NPT
Moderada	NPT	Ácido tranexámico (30mg/Kg) 4 veces al día pre-tratamiento
Severa	NPT	Administración del factor de coagulación deficitario pre-tratamiento

*NPT: No precisa tratamiento previo

Tabla 3: Técnica anestésica y recomendación médica

A pesar de que la literatura consultada no describe una mayor prevalencia de patología cariosa en sujetos afectados de hemofilia²³, los tratamientos terapéuticos deben asociarse al uso de aislamiento absoluto con dique de goma y clamps atraumáticos; así como, vigilar la localización de los eyectores de saliva y de los captadores para la toma de radiografías intraorales, sobretodo en la zona sublingual^{1,17}. En casos de hemofilia moderada y severa se debe realizar interconsulta con el hematólogo, y aunque los estudios manejados no describen la necesidad de uso de la perfusión de factores de coagulación, si es recomendable en el tipo moderado el uso de antifibrinolíticos^{12,13,24}.

Los tratamientos periodontales subgingivales se consideran de alto riesgo, siendo necesaria una correcta planificación e interconsulta con el hematólogo; así como, haber realizado una adecuada anamnesis²⁴. Para Brewer y cols., se debe realizar el tratamiento asociado al uso de antifibrinolíticos perioperatorios, por el contrario Shastry y cols., y Piot y cols., los recomienda post-operatoriamente^{14,16,25}. Si el enfermo necesita de factores de coagulación su uso debe incrementarse en un 50% pre-tratamiento, y aquellos con tipos leves de enfermedad, que no los necesitan, deben ser tratados con ácido tranexámico por vía oral 24h pre-tratamiento^{12,13,26,27}. En la Tabla 4 se muestra la relación entre el tipo de enfermedad y sus tratamientos asociados.

Tipo	Raspado y alisado radicular subgingival
Leve	NPT
Moderada	- Ácido tranexámico (30mg/Kg) 4 veces al día una hora antes del tratamiento. - Post-tratamiento enjuagues de Ácido tranexámico (10mg/Kg) en 20 ml de agua destilada, 4 veces al día / 1-2 semanas.
Severa	- Ácido tranexámico (30mg/Kg) 4 veces al día una hora antes del tratamiento. - Post-tratamiento enjuagues de Ácido tranexámico (10mg/Kg) en 20 ml de agua destilada, 4 veces al día / 1-2 semanas. - Incremento del factor de coagulación deficitario pre-tratamiento.

*NPT: No precisa tratamiento previo

Tabla 4: Tratamiento periodontal y necesidad de tratamiento

Los tratamientos terapéuticos asociados a exéresis pulpar, total o parcial, del diente con buen pronóstico parecen ser la opción más adecuada frente a la exodoncia por el menor riesgo de sangrado; teniendo especial cuidado durante el tratamiento en no sobrepasar el foramen apical radicular^{27,28}. Respecto al uso de productos intraconducto, la literatura describe que la clorina asociada a hidróxido de calcio registran las mejores frecuencias de asepsia y menor incidencia de dolor post-operatorio^{15,24,27}. La aplicación de factores deficitarios pasa por aumentar su porcentajes del 25 al 70%, según sean los tratamientos más conservadores, o quirúrgicos^{16,29}. El uso asociado de antifibrinolíticos o sulfato de hierro para controlar la hemorragia pulpar, parece ser un elemento coadyuvante con una alta tasa de éxito^{12,13}. En la Tabla 5 se muestra la asociación entre los tipos de enfermedad y el protocolo médico recomendado.

Tipo	Exéresis pulpar
Leve	- EC: NPT - EQ: NPT
Moderada	- EC: NPT - EQ: Incrementar factor deficitario (25-30%)
Severa	- EC: Incrementar factor deficitario (25-30%) - EQ: • Incrementar factor deficitario (50-70%) • Ácido tranexámico (30mg/Kg) 4 veces al día una hora antes del tratamiento.

*NPT: No precisa tratamiento previo

**EC: Endodoncia convencional

*** EQ: Endodoncia quirúrgica

Tabla 5 :Asociación entre el tipo de enfermedad, tipo de tratamiento pulpar y protocolo recomendado

La maloclusión del niño hemofílico puede ser tratada con técnicas ortodónticas, recomendando la literatura la necesidad de instaurar tratamientos preventivos e interceptivos^{1,30,31}, debiendo asociarse el paciente a programas exhaustivos de higiene bucal pre y peri-tratamiento para reducir la incidencia de gingivitis^{23,32}. Igualmente el uso de coronas sobre dientes temporales afectados no tiene ninguna contraindicación, debiendo el profesional realizar un margen protético supragingival y hacer un mayor seguimiento periodontal^{15,24}.

El tratamiento quirúrgico más habitual del paciente infantil hemofílico es la exodoncia del diente decíduo, y dependiendo del tipo de enfermedad se realiza a nivel hospitalario (moderadas y severas) donde se pueden controlar los valores de los factores de la coagulación²¹, o ambulatorio. Pre-tratamiento, se debe reducir el proceso infeccioso médicamente, y establecer una adecuada asepsia bucal que debe repetirse pre-anestesia durante 2 m¹⁹; si el enfermo presenta absceso dental refractario al tratamiento médico, se recomienda su hospitalización para drenarlo, recibiendo una terapia de sustitución del factor deficitario en el rango del 30 al 50%^{15,19,20}. La literatura recomienda realizar una o dos exodoncias simples por sesión asociadas a antifibrinolíticos tópicos y analgésicos, para un número mayor de extracciones, o si la herida es profunda se debe administrar el factor deficitario incrementado en un 50%^{15,16,33}. Recientemente, Ramos y cols., han registrado en una serie de 23 pacientes sometidos a 112 exodoncias en ámbito ambulatorio, que el uso de una terapia asociando

el factor deficitario a antifibrinolíticos parece ser un protocolo satisfactorio, registrando los autores un único caso de sangrado post-tratamiento¹⁹. El uso de sutura debe evitarse en lo posible, utilizándose otras técnicas de síntesis (tiras de acetato o adhesivos para tejidos), en las formas leves de la enfermedad si se puede utilizar sutura reabsorbible; el periodo de observación del sujeto oscila de unas pocas horas (tipo leve) a 24h en los tipos moderado y severo^{1,16,25}.

El antifibrinolítico de elección es el ácido tranexámico, recomendándose su uso como enjuague post-tratamiento en concentraciones al 5% (solución de 10 ml), durante 2 m, 4 veces al día y 7 días, pudiendo, en la forma severa de la enfermedad, complementarse con el mismo producto por vía oral, reduciéndose significativamente las complicaciones hemorrágicas^{12,13,25,33}. Como medidas coadyuvantes se recomienda aplicar frío local y presión en la zona tratada. Se debe informar al enfermo de que en caso de hemorragia debe contactar con su hematólogo para considerar el uso de concentrados del factor deficitario.

El posible dolor producido por los procedimientos dentales debe ser tratado con paracetamol, pudiendo asociarse ansiolíticos y evitando fármacos como el ácido acetil salicílico, el fosfato de adenosina y bloqueantes de los receptores de integrinas beta-3 por su efecto sobre la agregación plaquetaria durante la coagulación; asimismo, para la administración de AINEs es obligatorio realizar interconsulta con el hematólogo^{16,18,34,35}.

Para Rodríguez-Merchan la frecuencia de infecciones del hemofílico sometido a técnicas quirúrgicas es mayor que la del sujeto sano (8 frente a 1%)³⁶, siendo los antibióticos de elección para controlar las infecciones bucales los betalactámicos, por su amplio espectro antibacteriano, en posología y duración del tratamiento similar a la pauta en no hemofílicos, y los macrólidos y lincosamidas los fármacos de elección en alérgicos a éstos^{1,15,20}. En enfermedades periodontales, por la alta presencia de patógenos anaerobios, los nitromidazoles resultan ser el fármaco más efectivo^{12,24}.

CONCLUSIONES

El uso de anestésicos locales bucales debe realizarse en lo posible mediante técnicas infiltrativas frente a tronculares. Estando la anestesia general asociada a un posible riesgo de hemorragias submucosas que pueden ocasionar la muerte al sujeto.

El paciente infantil con hemofilia no presenta mayor prevalencia de caries, y el tratamiento terapéutico debe asociarse a aislamiento absoluto, “clamps” atraumáticos y a un especial cuidado por parte del auxiliar en sus funciones.

En el tratamiento periodontal subgingival debe incrementarse el factor de la coagulación deficitario y tomar medidas locales que eviten la fibrinólisis.

El tratamiento de la pulpa dental, total o parcial, es preferible frente a la extracción; teniendo especial cuidado durante la instrumentación en no sobrepasar el foramen apical.

El tratamiento ortodóntico del hemofílico es viable siempre que se asocie a técnicas de higiene profesional exhaustivas.

La rehabilitación protética dento-soportada deberá tener márgenes de acabado supragingivales.

Las exodoncias simples deben asociarse al uso de antifibrinolíticos tópicos, las múltiples irán acompañadas de la administración del factor deficitario.

El manejo el dolor bucal se realizará con drogas que no afecten a la agregación plaquetaria del proceso de coagulación.

Parece existir un mayor riesgo de infección en el hemofílico, recurriéndose para su control a los mismos antibióticos pautados en el sujeto sano.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Martínez-Rider R, Garrocho-Rangel A, Márquez-Preciado R, Bolaños-Carmona MV, Islas-Ruiz S, Pozos-Guillén A.** *Dental Management of a Child with Incidentally Detected Hemophilia: Report of a Clinical Case. Case Rep Dent.* 2017;2017:7429738.
2. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A;** *Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia.* 2013 Jan; 19(1): e1-47.
3. **Lavery S.** *Preimplantation genetic diagnosis: new reproductive options for carriers of haemophilia. Haemophilia.* 2004 Oct;10 Suppl 4:126-32.
4. **Bolton-Maggs PH, Pasi KJ.** *Haemophilias A and B. Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1801-9
5. **Livnat T, Barg AA, Levy-Mendelovich S, Kenet G.** *Rare bleeding disorders-old diseases in the era of novel options for therapy. Blood Cells Mol Dis.* 2017 Sep;67:63-68
6. **Castro HE, Briceño MF, Casas CP, Rueda JD.** *The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014 Mar;30(1):1-11.
7. **Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z, Saadati N, Saghafi M, Mirfeizi Z, Rezai J.** *Reduced bone density in individuals with severe hemophilia B. Int J Rheum Dis.* 2009 Jul;12(2):125-9.
8. **Naderi A, Nikvarz M, Arasteh M, Shokoohi M.** *Osteoporosis/osteopenia and hemophilic arthropathy in severe hemophilic patients. Arch Iran Med.* 2012 Feb;15(2):82-4.

9. **Mansouritorghabeh H**, *Clinical and laboratory approaches to hemophilia A*, *Iran J Med Sci*. 2015 May;40(3):194-205.
10. **Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay R, UK Haemophilia Centre Doctors**. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)*. UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2013 Jan; 160(2): 153-70
11. **Peyvandi F**. *Carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia in developing countries*. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Nov;31(5):544-54.
12. **Nuvvula S, Gaddam KR, Kamatham R**. *Efficacy of tranexamic acid mouthwash as an alternative for factor replacement in gingival bleeding during dental scaling in cases of hemophilia: A randomized clinical trial*. *Contemp Clin Dent*. 2014 Jan; 5(1): 49-53.
13. **Villar A, Jiménez-Yuste V, Quintana M, Hernández-Navarro F**. *The use of haemostatic drugs in haemophilia: desmopressin and antifibrinolytic agents*. *Haemophilia*. 2002 May;8(3):189-93.
14. **Brewer AK, Roebuck EM, Donachie M, Hazard A, Gordon K, Fung D, Clarkson J**. *The dental management of adult patients with haemophilia and other congenital bleeding disorders*. *Haemophilia*. 2003 Nov;9(6):673-7
15. **Cerveró AJ, Poveda R, Bagán JV, Jiménez Y**. *Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12(5): 380-7.
16. **Shastri SP, Kaul R, Baroudi K, Umar D**. *Hemophilia A: Dental considerations and management*. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2014 Dec;4(Suppl 3):S147-52.
17. **Young G**. *How I treat children with haemophilia and inhibitors*. *Br J Haematol*. 2019 Aug;186(3):400-8.
18. **Fiorillo L, De Stefano R, Cervino G, Crimi S, Bianchi A, Campagna P, Herford AS, Laino L, Ciccìù M**. *Oral and Psychological Alterations in Haemophiliac Patients*. *Biomedicine*. 2019 Apr 20;7(2). pii: E33.
19. **Ramos EA, Diamante M, Caruso D, Muiño JM, Baques A, Antonelli LB, Gutierrez J, Minigutti MO, Guerrero G**. *Outpatient minor oral surgery in patients with hemophilia: A case series of 23 patients*. *J Clin Exp Dent*. 2019 Apr 1;11(4):e395-e399
20. **Rayen R, Hariharan VS, Elavazhagan N, Kamalendran N, Varadarajan R**. *Dental management of hemophiliac child under general anesthesia*. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2011 Jan-Mar;29(1):74-9.
21. **Hewson ID, Daly J, Hallett KB, Liberali SA, Scott CL, Spaille G, Widmer R, Winters J**. *Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders*. *Aust Dent J*. 2011 Jun;56(2):221-6.
22. **Jangra B, Goswami M**. *Assessment of Dental Caries Experience and Periodontal Health Status among Children with Haemophilia in New Delhi, India-A Case Control Study*. *Oral Health Prev Dent*. 2017;15(2):131-137.
23. **Othman NA, Sockalingam SN, Mahyuddin A**. *Oral health status in children and adolescents with haemophilia*. *Haemophilia*. 2015 Sep;21(5):605-11.
24. **Anderson JA, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, Yee TT, Yeung CA**. *Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders*. *Br Dent J*. 2013 Nov;215(10):497-504.

25. **Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaërt M, Mercier J.** *Management of dental extractions in patients with bleeding disorders.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Mar;93(3):247-50.
26. **Watterson C, Beacher N.** *Preventing perioperative bleeding in patients with inherited bleeding disorders.* *Evid Based Dent.* 2017 Mar;18(1):28-29.
27. **Kumar JN, Kumar RA, Varadarajan R, Sharma N.** *Specialty dentistry for the hemophiliac: Is there a protocol in place?.* *Indian J Dent Res.* 2007 Apr-Jun;18(2):48-54.
28. **Chohayeb A.** *Endodontic therapy in the hemophiliac patient.* *NY State Dent J.* 1981 Jun-Jul;47(6):326-7.
29. **Dudeja PG, Dudeja KK, Lakhanpal M, Ali S.** *Endodontic management of a haemophilic patient- a clinical perspective.* *J Clin Diagn Res.* 2014 Jul;8(7):ZD17-8.
30. **Grossman RC.** *Orthodontics and dentistry for the hemophilic patient.* *Am J Orthod.* 1975 Oct;68(4):391-403.
31. **Gómez-Moreno G, Cañete-Sánchez ME, Guardia J, Castillo-Naveros T, Calvo-Guirado JL.** *Orthodontic management in patients with haemophilia. About two clinical cases.* *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 May 1;15(3):e463-6.
32. **Evangelista LM, Lima CC, Idalino RC, Lima MD, Moura LF.** *Oral health in children and adolescents with haemophilia.* *Haemophilia.* 2015 Nov;21(6):778-83.
33. **Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, Lejeune S, Hourdin-Eude S, Quéro J, Mézière X, De Mello G, Garnier J** *Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002).* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Mar;99(3):270-5.
34. **Dogan MC, Yazicioglu I, Antmen B.** *Anxiety and pain during dental treatment among children with haemophilia.* *Eur J Paediatr Dent.* 2013 Dec;14(4):284-8.
35. **Scharf RE.** *Drugs that affect platelet function.* *Semin Thromb Hemost.* 2012 Nov;38(8):865-83.
36. **Rodriguez-Merchan EC.** *Preventing surgical site infection in haemophilia patients undergoing total knee arthroplasty.* *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012 Sep;23(6):477-81