



Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE

# HEMOFILIA

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. "Guía Clínica Hemofilia". Santiago: Minsal, 2013

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN .....

Fecha 1ª edición: 2007

Fecha 2ª edición: 2010

Fecha de actualización: 2013

## ÍNDICE

FLUJOGRAMAS DE MANEJO DEL PACIENTE CON HEMOFILIA.....	5
Figura 1. Diagrama de Flujo para Tratamiento de Hemofilia .....	5
Figura 2. Algoritmo Tratamiento de Episodios Hemorragicos en Pacientes Hemofílicos con Inhibidores....	5
Recomendaciones Clave.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud.....	9
1.2. Alcance de la guía .....	10
1.3. Declaración de intención.....	13
2. OBJETIVOS .....	14
3. RECOMENDACIONES.....	15
3.1 Sospecha y confirmación diagnóstica.....	15
3.2. Tratamiento .....	17
3.3. Diagnóstico y Tratamiento de Inhibidores .....	39
3.4. Kinesiterapia y rehabilitación.....	46
3.5. Situaciones especiales.....	49
3.6. Inmunizaciones en Hemofilia <sup>17</sup> .....	54
3.7. Tratamiento domiciliario.....	54
4. DESARROLLO DE LA GUÍA .....	55
4.1. Grupo de trabajo.....	55
4.2. Declaración de conflictos de interés .....	57
4.3. Revisión sistemática de la literatura .....	57
4.4. Formulación de las recomendaciones.....	58
4.5. Vigencia y actualización de la guía .....	58
ANEXO 1. Definiciones .....	59
ANEXO 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación.....	61
ANEXO 3. Terapia de Reemplazo.....	62
ANEXO 4. Terapia Alternativa.....	64
ANEXO 5. Terapias Coadyuvantes.....	65
ANEXO 6. Accesos Venosos.....	67

ANEXO 7. Glosario de Términos .....68

Referencias Seleccionadas.....69

## FLUJOGRAMAS DE MANEJO DEL PACIENTE CON HEMOFILIA

**Figura 1. Diagrama de Flujo para Tratamiento de Hemofilia**

Control clínico mensual, serología semestral o anual, pesquisa inhibidores frente respuesta no habitual y previo cirugía.

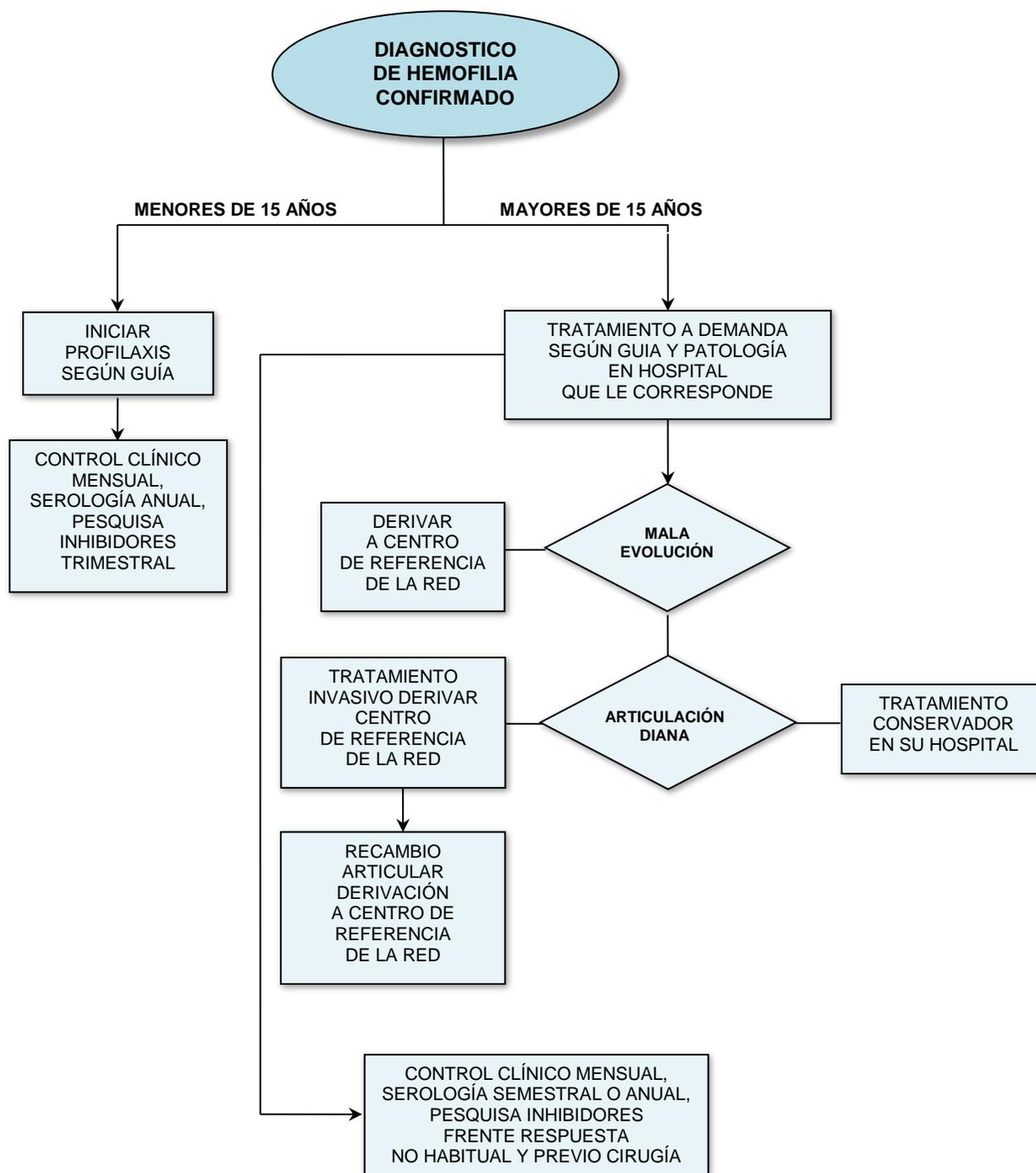
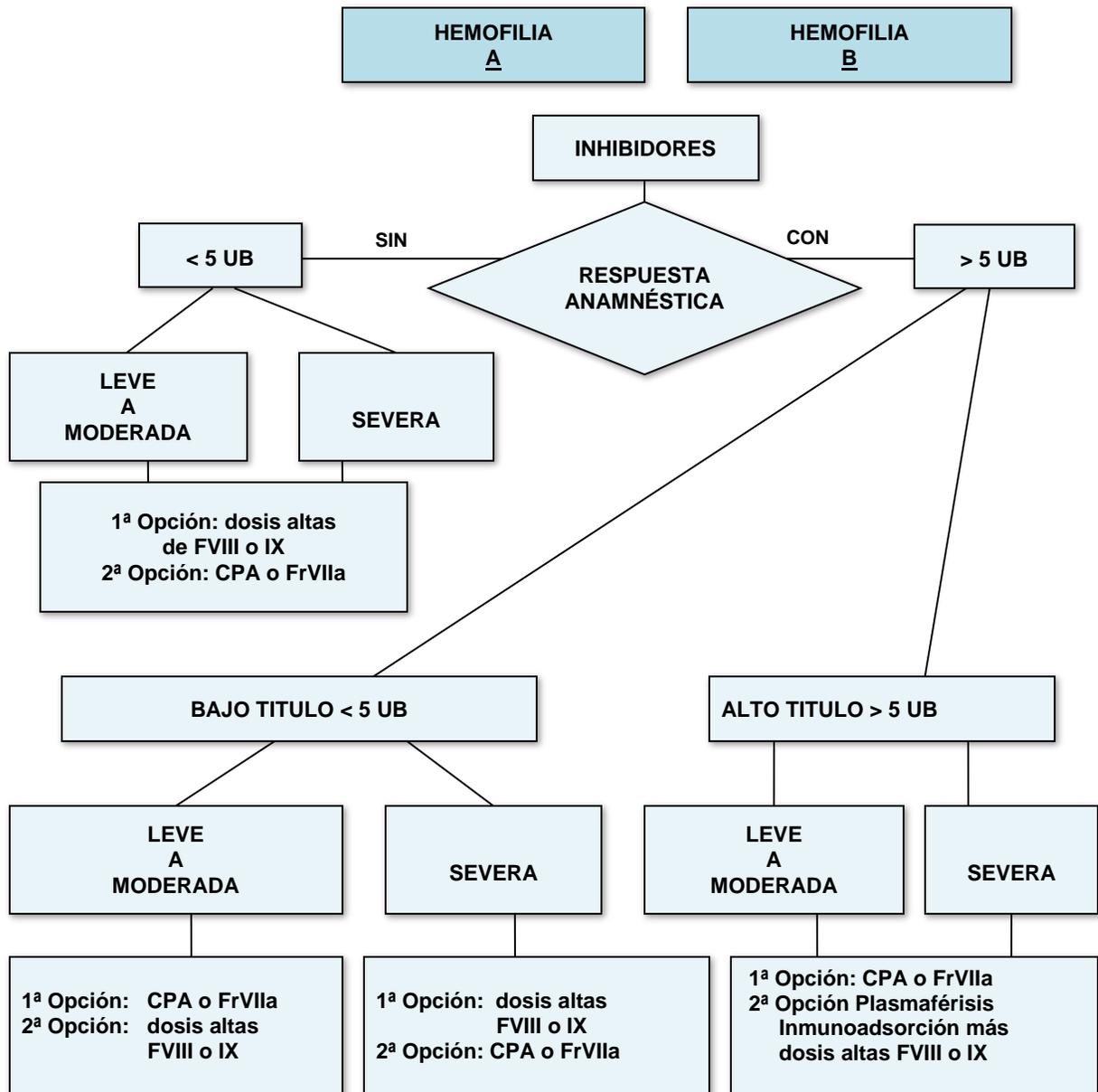


Figura 2. Algoritmo Tratamiento de Episodios Hemorrágicos en Pacientes Hemofílicos con Inhibidores



## Recomendaciones Clave

Recomendaciones	Grado de Recomendación
La enfermedad debe sospecharse en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia, sin embargo existe un 30% de pacientes hemofílicos que no poseen antecedentes familiares.	A
El diagnóstico de hemofilia se confirma a través de la cuantificación de factor VIII y IX.	A
Existen mujeres portadoras de hemofilia sintomáticas con factor VIII menor al 40%.	C
En el tratamiento de la hemofilia se deben utilizar liofilizados de factor VIII o IX según corresponda la clasificación de la enfermedad.	A
Una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores y ayuda a prevenir las hemorragias con riesgo vital.	A
Se recomienda realizar tratamiento domiciliario, ya que este es ampliamente aceptado por el paciente, mejora su calidad de vida y permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular.	C
En la hemorragia grave con riesgo vital inmediato del sistema nervioso central, se debe iniciar la terapia de reemplazo inmediatamente con dosis de ataque, antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se tuviera.	C
El manejo de la hemorragia digestiva es similar a la de personas sin hemofilia. Sin embargo antes del traslado y de cualquier procedimiento se debe iniciar la terapia de reemplazo y coadyuvante.	C
En la hemartrosis aguda inicial de debe aumentar el factor en 40 - 60 % (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30 a 50 UI/kg dosis en hemofilia B).	B
Se recomienda realizar kinesioterapia con ejercicios activos y entrenamiento propioceptivos hasta minimizar signos de sinovitis y adecuada movilidad articular en la hemartrosis aguda inicial	A
Se recomienda realizar punción evacuadora en hemartrosis aguda y recidivante en articulaciones que están a tensión y son muy dolorosas previo uso de tratamiento sustitutivo en dosis de ataque, con el objeto de disminuir el daño provocado por la persistencia de contenido hemático y para tratar el dolor.	A
En el hematoma agudo muscular inicial se recomienda elevar Factor a 40 a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 30 a 50% en hemofilia B.	C
Se recomienda realizar diagnóstico con TAC del hematoma del psoas.	C
La dosis de ataque del hematoma del psoas se realiza elevando el factor deficitario al 80%.	C
El tratamiento con factor del hematoma del psoas se debe realizar hasta resolución del hematoma, evidenciado por imágenes ecográficas, idealmente utilizando TAC.	C

La dosis de ataque de la hematuria alta se debe realizar para elevar Factor deficitario a 20 a 50%, pudiendo requerirse una segunda o tercera dosis en un intervalo de 12 a 24 horas en hemofilia A y cada 24 horas, en Hemofilia B. El reemplazo del factor siempre debe estar acompañado de hidratación vigorosa.	<b>C</b>
Los agentes antifibrinolíticos están CONTRAINDICADOS en el tratamiento de la hematuria alta por riesgo de obstrucción ureteral.	<b>C</b>
Las hemorragias de mucosa (alveolorragias, epistaxis) no graves habitualmente pueden tratarse con medidas locales y agentes antifibrinolíticos.	<b>C</b>
Para confirmar la presencia de inhibidores y cantidad de títulos de inhibidores se debe realizar un examen de laboratorio llamado ensayo Bethesda con la modificación de Nijmegen el cual debe ser realizado en un centro con experiencia, especializado en hemofilia.	<b>A</b>
El tratamiento actual para la erradicación de los inhibidores en niños es la Inmunotolerancia (IT).	<b>B</b>
El manejo multidisciplinario de los pacientes y su familia es fundamental y está relacionado en forma directa con su calidad de vida y nivel de salud.	<b>A</b>
El kinesiólogo capacitado debe formar parte del equipo multidisciplinario que trata al paciente hemofílico. Este debe ser derivado precozmente para realizar la evaluación inicial del paciente, instruir a los padres con pautas de observación para pesquisa precoz de lesiones, y educar sobre ejercicios preventivos.	<b>C</b>
La kinesiterapia contribuye a evitar la progresión de las contracturas articulares, de las limitaciones para las actividades de la vida diaria, y disminución de la frecuencia y severidad de los sangramientos.	<b>B</b>
La vía del parto debe decidirse por criterios obstétricos y no por criterios hematológicos, teniendo presente que deben evitarse los fórceps en especial los medios y altos como también evitar los partos prolongados así como el uso de vacuum.	<b>C</b>
Se recomienda realizar cirugías ortopédicas mayores en un centro de referencia para tratamiento del paciente que padece de hemofilia.	<b>C</b>
Se recomienda realizar estudio de inhibidores previo a cualquier cirugía y monitorización del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía.	<b>C</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

La hemofilia es una enfermedad genética ligada al cromosoma X que se expresa por una disminución de Factor de coagulación VIII o IX, según corresponda a Hemofilia A o B, respectivamente.

Hasta un tercio de los casos son esporádicos, es decir no hay antecedentes en la familia de un enfermo hemofílico produciéndose una mutación *de novo*.

La hemofilia A afecta a uno de cada 5.000-10.000 varones, mientras que la hemofilia B lo hace en uno de cada 30.000. Así la hemofilia A representa aproximadamente un 85% de los casos de hemofilia y la hemofilia B se sitúa en torno al 15%.

Siempre hay que tener presente que existen mujeres llamadas "portadoras de hemofilia" que presentan niveles de factor VIII bajo lo normal y se comportan clínicamente como pacientes con hemofilia. Las manifestaciones hemorrágicas son similar a la de los pacientes con hemofilia leve, además de las metrorragias y los sangrados post parto.

Los síntomas dependen en gran parte, del grado de deficiencia del factor de coagulación y se clasifican en: **grave** <1%, **moderada** entre 1 y 5% y **leve** mayor de 5% de Factor Anti Hemofílico (FAH).

Se reconocen tres niveles de gravedad de la enfermedad que están dados por el porcentaje de presencia del factor deficiente y con los cuales existe generalmente correlación clínica, Tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación según Nivel de Factor Anti Hemofílico**

Clasificación	Nivel de factor %	Manifestación Clínica
Grave	< 1	Hemorragia espontánea de articulaciones y músculos
Moderada	1 a 5	Hemorragia espontánea ocasional. Sangrado severo con trauma o cirugía
Leve	5 a 40	Hemorragia severa con trauma o cirugía mayor.

La hemartrosis o hemorragias intra-articulares representan entre el 65-80% de todas las hemorragias en hemofílicos y determinan en gran parte el deterioro de la calidad de vida, ya que la evolución natural es hacia la llamada "artropatía hemofílica" de curso crónico e invalidante.

Los pacientes hemofílicos con niveles de Factor VIII y IX por encima del 2% raramente presentan artropatía grave. A partir de esta observación se inició el concepto de "terapia profiláctica", que busca mantener niveles de Factor VIII > 1% con una infusión intermitente del Factor deficitario. La instalación de este tipo de tratamiento en los países desarrollados ha logrado mejorar el estado articular y la invalidez secundaria en los pacientes hemofílicos severos, traduciéndose en una mejoría de la calidad de vida de ellos y sus familias<sup>6-10</sup>.

La mejora del tratamiento y el aumento de la expectativa de vida de los hemofílicos se vieron frenados durante los años 1982-86, por la trasmisión del virus del SIDA a través de los concentrados de Factor derivados de plasma. A partir de esto se mejoró el tratamiento de inactivación viral para los productos derivados plasmáticos. Con estos métodos, la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas es baja para la mayoría de los virus conocidos<sup>11</sup>. La tendencia es a buscar un máximo de bioseguridad en los concentrados plasmáticos, llegando a productos de última generación recombinantes y libres de albúmina.

Actualmente la principal complicación del tratamiento de la hemofilia es el desarrollo de inhibidores para el Factor administrado. La aparición de inhibidores hace inefectivo el tratamiento sustitutivo en la prevención de artropatía, eleva la mortalidad por hemorragias graves y disminuye la calidad de vida de los pacientes<sup>12,13</sup>. Según la literatura internacional, este problema podría presentarse en un 30% de las hemofilias graves y aproximadamente en 5% de las moderadas y leves<sup>16,17</sup>.

La causa de esta complicación aún no está clara, pero se han descrito algunos factores relacionados, así como protocolos de tratamiento en situaciones agudas y de desensibilización. Por último, el desarrollo de la genética ha permitido caracterizar la alteración genética específica en cada paciente hemofílico y con ello detectar en forma fehaciente las mujeres portadoras de hemofilia que pueden ser sintomáticas, requerir cuidados especiales durante el embarazo y parto, o bien ante cirugía o trauma<sup>14,15</sup>.

#### **a) Magnitud del problema en Chile**

En Chile existen 32 centros de atención que tratan a un total aproximado de 1.200 personas con hemofilia. Este dato se refiere solamente a los pacientes que han consultado por problemas agudos y requieren tratamiento de sustitución. Se desconoce la prevalencia de pacientes leves o moderados poco sintomáticos, que en situaciones especiales (cirugía o trauma) podrían tener complicaciones graves si no se efectúa un tratamiento adecuado. La mayoría de estos pacientes se encuentran en la Región Metropolitana (56%).

## **1.2. Alcance de la guía**

### **a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía**

La presente guía es aplicable a los pacientes con hemofilia A y B, ya sean adultos o niños, quedando excluidas todas aquellas coagulopatías congénitas o adquiridas, distintas a hemofilia.

La guía se refiere a todo el ciclo de la enfermedad, y aborda principalmente el diagnóstico, tratamiento médico, quirúrgico y rehabilitación de estos pacientes.

Excluye intervenciones de salud mental, y de consejo genético en portadoras.

### **b. Usuarios a los que está dirigida la guía**

- Médicos hematólogos

- Médicos pediatras
- Médicos internistas
- Médicos traumatólogos
- Médicos fisiatras
- Kinesiólogos
- Odontólogos
- Médicos de atención primaria y unidades de emergencia
- Enfermeras
- Tecnólogos Médicos

Esta guía es una actualización de la guía del 2010, en la cual se agregan y eliminan preguntas en los siguientes tópicos:

### 1. Sospecha Diagnóstica y Confirmación Diagnóstica

Preguntas eliminadas:

- *¿Cuáles son los factores de riesgo para la enfermedad?*
- *¿Cuáles son los escenarios clínicos de sospecha diagnóstica?*
- *¿Quién debe realizarlo?*
- *¿Qué exámenes deben realizarse?*
- *¿Qué intervenciones están recomendadas en esta etapa?*
- *¿Qué intervenciones no están recomendadas en esta etapa?*
- *¿Cuándo debe ser derivado el paciente?*
- *¿Dónde debe ser derivado el paciente?*
- *¿Cuál es el manejo recomendado en la paciente embarazada portadora o con sospecha de portadora antes del parto?*
- *¿Cuál es el manejo del RN inmediato en estas pacientes?*
- *¿Quién debe realizarla?*
- *¿Qué exámenes deben realizarse?*
- *¿Dónde deben realizarse?*
- *¿Cuáles son las indicaciones para el estudio de los familiares del paciente?*

Preguntas de esta versión de la guía:

- *¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar hemofilia?*
- *¿Cuál debe ser el manejo inicial de un paciente con alta probabilidad de padecer hemofilia?*
- *¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia?*

### 2. Tratamiento:

Preguntas eliminadas

- *¿Cómo debe organizarse la red de prestadores para la atención del paciente hemofílico?*

Preguntas de esta versión de la guía:

- *¿Quién debe otorgar la atención al paciente con hemofilia?*
- *¿Cuáles son las consideraciones generales para la atención de la persona con hemofilia en unidades de emergencia?*
- *¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?*
- *¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento en pacientes hemofílicos?*
- *¿Cómo debe ser realizada la profilaxis?*
- *¿Cuándo debe ser descontinuada la profilaxis?*
- *¿Es efectivo el tratamiento domiciliario en pacientes con hemofilia?*
- *¿Cuándo debe ser realizada profilaxis intermitente?*
- *¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?*
- *¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que no conlleven a riesgo vital inmediato?*
- *¿Cómo se deben tratar las complicaciones de la hemofilia?*

### 3. Diagnóstico y tratamiento de inhibidores

Preguntas eliminadas:

- *¿Quién debe realizarlo (diagnóstico inhibidores)?*
- *¿Qué exámenes deben realizarse?*
- *¿Dónde deben realizarse?*
- *¿Cuál debe ser el manejo de kinesioterapia y rehabilitación en estos pacientes?*

Preguntas de esta versión de la guía:

- *¿En pacientes hemofílicos, cuáles son los criterios de sospecha de desarrollo de inhibidores?*
- *¿Cuál es el manejo que se debe tener ante la sospecha diagnóstica en un paciente hemofílico usuario de profilaxis, para prevenir el desarrollo de inhibidores?*
- *¿En pacientes hemofílicos, cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica del desarrollo de inhibidores?*
- *¿Cómo es el manejo del sangrado en pacientes hemofílicos que han desarrollado inhibidores?*
- *¿Ante otros posibles escenarios, cómo debe ser el manejo de un paciente hemofílico con desarrollo de inhibidores?*
- *¿Cuál es el tratamiento actual en pacientes hemofílicos que han desarrollado inhibidores?*

### 4. Kinesioterapia y rehabilitación

Preguntas de esta versión de la guía:

- *¿Cuál es la labor del kinesiólogo en la hemofilia?*
- *¿Cuál es la efectividad de la kinesioterapia en pacientes con hemofilia?*
- *¿Qué tipo de kinesioterapia se recomienda para el manejo del paciente con hemofilia?*

#### 5. Situaciones especiales:

Preguntas de esta versión de la guía:

- *¿Cuál es el manejo recomendado en la madre y hermanas portadoras o con alta probabilidad de ser portadoras de hemofilia?*
- *¿Cuál es el manejo recomendado en la paciente embarazada portadora o con alta sospecha de ser portadora de hemofilia, antes del parto?*
- *¿Cuál es el manejo del recién nacido inmediato en pacientes portadoras o con sospecha de ser portadoras de hemofilia?*
- *¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos, en odontología, maxilofacial y cirugías?*
- *¿Cuál es el manejo en un paciente con hemofilia que será sometido a una intervención quirúrgica?*

Al mismo tiempo, los capítulos de Sospecha Diagnóstica y Confirmación Diagnóstica se unen en un solo capítulo denominado “Sospecha y Confirmación Diagnóstica”

Se desarrollan preguntas nuevas en base a la nueva evidencia.

El capítulo de kinesioterapia y rehabilitación se deja aparte, por tratarse de una terapia transversal a la etapa hemofílica.

### 1.3. Declaración de intención

Esta guía fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para la mayoría de los pacientes hemofílicos y está sujeta a cambios conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

## 2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con hemofilia bajo el régimen de garantías explícitas.

En este contexto, sus objetivos son:

- Contribuir a mejorar la sobrevida, capacidad funcional, y calidad de vida de la persona con hemofilia.
- Optimizar el manejo integral de la persona con hemofilia mediante recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y adecuada al contexto nacional.
- Mejorar el uso racional de recursos, y la coordinación de las redes de prestadores en la atención de estos pacientes.

### 3. RECOMENDACIONES

#### 3.1 Sospecha y confirmación diagnóstica

- *¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar hemofilia?*
- *¿Cuál debe ser el manejo inicial de un paciente con alta probabilidad de padecer hemofilia?*
- *¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia?*

#### Síntesis de la evidencia:

La enfermedad debe sospecharse en los varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia. La edad de inicio de la sintomatología está relacionada con el nivel de factor presente. La hemofilia se clasifica en:

**Hemofilia grave:** puede presentar síntomas desde el periodo de recién nacido manifestándose como un hematoma en la región de punción para administración de vitamina K hasta una severa hemorragia intracraneal (HIC). En periodo de lactante aparecen equimosis en las zonas de presión y al iniciar la marcha comienzan la aparición de hematomas de magnitud exagerada para traumatismos leves y las hemartrosis.

**Hemofilia moderada:** puede iniciarse a temprana edad, incluso con presencia de hemartrosis y hematomas, pero en general las manifestaciones son evidentes frente a cirugías y traumas.

**Hemofilia leve:** la clínica es muy escasa, puede haber antecedentes de epistaxis, equimosis fáciles o simplemente ser asintomático. Generalmente la sospecha diagnóstica es por exámenes preoperatorios de rutina, o bien cuando han sufrido traumas de cuantía o en relación a cirugía.

Los **criterios de sospecha clínica** son:

- Paciente de cualquier edad con hemorragias espontáneas o desproporcionadas al evento traumático.
- Presencia de hematomas o equimosis
- Antecedentes familiares de línea materna (primos, tíos, hermanos)
- Episodios de hemorragia exagerada, hemartrosis, hematomas y equimosis desproporcionados y hematuria.

Se debe considerar:

- Un 30% de los enfermos no presentan antecedentes familiares conocidos.
- Hemartrosis, es el evento más frecuente y, representa el 65% a 80% de todas las hemorragias en el paciente hemofílico.
- Hematomas y equimosis de diversa cuantía, no siempre relacionado con traumas.

- Es frecuente que una persona con hemofilia a partir de la edad escolar presente por lo menos un episodio al año de hematuria silenciosa. En la gran mayoría de los casos se considera "espontánea" sin poder demostrar origen evidente.
- Siempre hay que tener presente que existen mujeres llamadas "portadoras de hemofilia" que presentan niveles de factor VIII bajo lo normal y se comportan clínicamente como pacientes con hemofilia. Las manifestaciones hemorrágicas son similar a la de los pacientes con hemofilia leve, además de las metrorragias y los sangrados post parto.

Los **exámenes de laboratorio** a considerar ante la sospecha de la enfermedad son:

- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)
- Tiempo de Protrombina (TP)
- Hemograma con recuento de plaquetas.
- Si el TTPA y/o el TP es prolongado con hemograma normal en paciente sintomático, se plantea la sospecha de un déficit de coagulación congénito. Existen otras condiciones que alteran este examen y que pueden llevar a una sospecha diagnóstica equivocada, como es el manejo inadecuado de la muestra de sangre en la fase pre, intra y post analítica que resulta falso positivo y que debe descartarse.
- NO se debe realizar tiempo de sangría de IVY o de Ducke

El manejo inicial de un paciente que presenta un evento hemorrágico con altas probabilidades de padecer hemofilia, es realizado generalmente por el médico no especialista. Antes de confirmar diagnóstico, se recomienda administrar inmediatamente concentrados de factor VIII y IX, sobretodo, si el evento hemorrágico es de riesgo vital. Manejar con crioprecipitado o plasma, si no se dispone de lo anterior.

Se recomienda el uso de antifibrinolíticos en sangrados de mucosa oral, nasal y digestiva. Es importante recalcar que los antifibrinolíticos no están indicados en hemorragias musculares, articulares y renales.

Una vez que el paciente está estable, se debe confirmar inmediatamente el diagnóstico por laboratorio, por lo que antes de iniciar tratamiento tomar una muestra de sangre en tubo citrato centrifugar y congelar el plasma a -70 °C para el estudio inicial del caso.

Las intervenciones no recomendadas son:

- Realizar tiempo de sangría.
- Estudios de imágenes antes de tratar al paciente.
- Trasladar pacientes sin haber sido estabilizados previamente.
- Uso de antifibrinolíticos en hematuria, hematoma y hemartrosis.

El **examen que confirma la enfermedad** es la cuantificación de Factor VIII y IX. La confirmación diagnóstica de hemofilia es responsabilidad del hematólogo.

Recomendaciones	Grado de Recomendación
La enfermedad debe sospecharse en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia.	A
El diagnóstico de hemofilia se confirma a través de la cuantificación de factor VIII y IX	A

### 3.2. Tratamiento

- *¿Quién debe otorgar la atención al paciente con hemofilia?*
- *¿Cuáles son las consideraciones generales para la atención de la persona con hemofilia en unidades de emergencia?*
- *¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?*
- *¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento en pacientes hemofílicos?*
- *¿Cómo debe ser realizada la profilaxis?*
- *¿Cuándo debe ser descontinuada la profilaxis?*
- *¿Es efectivo el tratamiento domiciliario en pacientes con hemofilia?*
- *¿Cuándo debe ser realizada profilaxis intermitente?*
- *¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?*
- *¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que no conlleven a riesgo vital inmediato?*
- *¿Cómo se deben tratar las complicaciones de la hemofilia?*

#### Síntesis de la evidencia:

El médico responsable del paciente con hemofilia debe ser, preferentemente, un hematólogo pediátrico o de adulto con entrenamiento específico. A su vez, debe dirigir el equipo multidisciplinario y multiprofesional con que se manejan los problemas generados por la enfermedad.

En atención primaria o localidades alejadas o carentes de especialistas, o ambas, el médico general puede asumir esta función siempre que tenga una disposición activa favorable y haya sido capacitado en el manejo de estos pacientes.

El manejo multidisciplinario de las personas que padecen de hemofilia y su familia es fundamental y está relacionado en forma directa con la calidad de vida y el nivel de salud de este grupo humano.

Se define como **profilaxis** al tratamiento inyectable endovenoso de concentrado de factor en forma regular con anticipación a fin de prevenir las hemorragias. El fundamento de la profilaxis primaria es impedir el daño articular y de la secundaria detener o minimizar este daño.

Existen varios esquemas y dosis a utilizar según los distintos grupos de estudio internacionales. Las recomendaciones entregadas en esta guía reflejan el consenso nacional sobre la materia.

Cada paciente que ingrese al programa de profilaxis deberá ser declarado al comité consultor antes de su inicio. Se llevará un protocolo de seguimiento estricto con informes mensuales que se solicitarán semestralmente, con el fin de poder evaluar el impacto que se ha obtenido en los pacientes.

1. Profilaxis Primaria: Terapia a largo plazo regular y continua<sup>1</sup> antes del inicio del daño articular, y que comienza antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente, o antes de los 2 años

Una revisión sistemática Cochrane identificó un sólo ensayo clínico aleatorizado que comparó profilaxis vs placebo, el cual demostró una disminución significativa en la frecuencia de hemartrosis con la profilaxis<sup>1</sup>. Otra revisión sistemática Cochrane, de 6 ensayos clínicos randomizados (142 participantes) comparó el tratamiento profiláctico vs el tratamiento según demanda (factor VIII), demostrando un RR de 0.3 (95%IC; 0.12 a 0.76) para todo tipo de sangramiento, RR 0.22 (95%IC; 0.08 a 0.63) para sangramiento de articulaciones a favor del tratamiento profiláctico, aportando que además una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores y ayuda a prevenir las hemorragias con riesgo vital<sup>2</sup> (**Nivel de evidencia 1**). Múltiples estudios de cohorte son consistentes con estos hallazgos, y respaldan la efectividad de la profilaxis primaria para disminuir la incidencia de eventos hemorrágicos y pronóstico de la artropatía, respecto del tratamiento a demanda precoz<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>.

Diferentes estudios de cohortes concluyeron que el número de hemorragias antes de comenzar con la profilaxis tiene un valor predictivo mayor a la edad en que ésta se inicie<sup>9, 10, 11, 12</sup>.

**Criterio de inicio:** estudios de cohorte han demostrado que el inicio de la profilaxis antes de los 2 años de edad o como máximo después de ocurrida la primera hemartrosis está asociado a mejores resultados a largo plazo<sup>10, 12, 13, 14</sup>. (**Nivel de evidencia 2**).

**Profilaxis individualizada y escalonada:** series de casos<sup>11, 15</sup> sugieren que estas modalidades de tratamiento son factibles y previenen el daño articular, aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y controlados, comparándolos con tratamiento intensivo. (**Nivel de evidencia 3**)

El comportamiento en cuanto a la frecuencia de sangrado en cada niño es distinto, por lo tanto, es importante realizar un tratamiento de profilaxis en forma individualizada. Se recomienda comenzar con un régimen progresivo, es decir partir con una dosis a la

<sup>1</sup> Se define terapia continua durante 52 semanas/año o por lo menos de 48 sem/año, hasta la edad adulta.

semana y evaluaciones clínicas dos veces por semana para conocer el patrón de sangrado del menor. Luego se podrá ir aumentando la frecuencia de la profilaxis durante la semana según la evolución particular. Si es necesario se llegará a la frecuencia semanal *full*, que es de tres veces a la semana para hemofilia A y dos a la semana para hemofilia B. Esta conducta permite iniciar un tratamiento racional y no caer en programas profilácticos innecesarios de alto costo.

Estudios con controles históricos sugieren que el uso de la terapia escalonada ofrece similares beneficios con menor utilización de liofilizado y menores requerimientos en cuanto a accesos vasculares.

**Descontinuación de la profilaxis:** un estudio de cohorte <sup>16</sup> sugiere que no hay diferencia significativa en interrumpir la profilaxis permanentemente (a contar de los 20 años), temporalmente y no interrumpirla, en términos de puntaje clínico, radiológico y frecuencia de sangrado articular. En la gran mayoría de las publicaciones aparecen porcentajes no despreciables de pacientes que descontinúan definitivamente o transitoriamente la profilaxis lo que hace aún más difícil la decisión de elegir el periodo del término de ésta. Por otro lado estos pacientes que han descontinuado la profilaxis son aquellos que han tenido una frecuencia menor de sangrado lo que los ha llevado tomar esa conducta. La Organización Mundial de la Hemofilia señala que aún se necesita de mayor evidencia para recomendar a qué edad se debe descontinuar la profilaxis primaria.

Debido a la falta de evidencia que demuestre la mejor edad para descontinuar la profilaxis, es que los expertos de esta guía señalan que la profilaxis primaria, se debe mantener a lo menos hasta los 15 años de edad.

#### **Criterios de inclusión:**

- 1) Hemofilia grave (en este grupo se incluirán los menores de 2 años) después de su primera hemartrosis
- 2) Hemofilia grave en un paciente inquieto que presente múltiples hematomas musculares (no equimosis) especialmente en cabeza.
- 3) Hemofilia grave posterior a una hemorragia intracraneana fuera del periodo de RN.

#### **Criterios de exclusión:**

- 1) Negativa de los padres
- 2) Padres no cumplen con los controles y no demuestran entender el tratamiento responsablemente.

La Asociación Mundial de la Hemofilia el año 2012<sup>17</sup> recomienda dos protocolos de esquema:

- Protocolo Malmö: 25-40 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B.

- Protocolo Utrecht: 15-30 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B

Sin embargo, dado el contexto nacional, los especialistas recomiendan el siguiente esquema:

- Hemofilia A: Factor VIII 20-30 U/Kg/dosis 3 veces por semana
- Hemofilia B: Factor IX 30-40 U/Kg/dosis 2 veces por semana

**Tratamiento domiciliario:** Idealmente esta terapia se puede llevar a cabo en el hogar, ya que el factor o productos liofilizados pueden almacenarse en el refrigerador. Además esto asegura autonomía y mejor calidad de vida para el paciente. No obstante, es muy importante el adiestramiento que reciben los cuidadores, en cuanto a conocimientos y técnicas. Una serie de casos describe que el tratamiento domiciliario no se asocia a efectos adversos serios y es ampliamente aceptado por los pacientes<sup>18</sup> (**Nivel de evidencia 3**). Este modelo de atención es ampliamente aceptado en el mundo, existiendo consenso de que mejora la calidad de vida de los pacientes y que permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular.

2. Profilaxis secundaria: Terapia a largo plazo, regular y continua<sup>2</sup>, luego de la segunda hemorragia articular, o después de los dos años de edad.

**Criterio de inicio:** Se realizará a todo paciente que no entre en el grupo anterior, en el cual ya existe daño articular.

Series de casos sugieren que la profilaxis secundaria continua, si bien no revierte el daño articular, puede mejorar el curso de la enfermedad<sup>19</sup> (**Nivel de evidencia 3**). Las dosis son las mismas que las de profilaxis primaria.

**Criterios de inclusión:**

- Niño con hemofilia grave que no inicio profilaxis primaria por cualquier causa.
- Paciente adulto con eventos hemorrágicos frecuentes que lo mantienen en reposo continuo y con un alto consumo mensual de factor.

**Criterios de exclusión:**

- 1) Negativa de los padres en menores de 18 años
- 2) Negativa del paciente

<sup>2</sup> Se define terapia continua durante 52 semanas/año o por lo menos de 48 sem/año, hasta la edad adulta.

La indicación de profilaxis secundaria debe estar muy bien estudiada y justificada ya que el consumo de factores puede ser alto. Por esta razón deberá evaluarse con el grupo consultor la determinación del inicio de ésta en cada paciente.

3. Profilaxis transitoria o intermitente: Terapia regular que se realiza por períodos cortos no mayores de 6 meses.

**Criterios de inclusión:**

- Hemorragias articulares a repetición en la misma articulación (articulación diana)<sup>20</sup>  
**(Nivel de evidencia 3).**
- Preparación para cirugía ortopédica
- Posterior a cirugía ortopédica
- Posterior a una hemorragia intracraneana espontánea
- Posterior a un hematoma del psoas

**A. Hemorragia grave con riesgo vital inmediato**

**1. Sistema Nervioso Central**

El trauma encéfalocraneano de cualquier intensidad es el más grave y representa una emergencia debido a que es el responsable del 70% de las muertes. Puede manifestarse desde una simple cefalea, convulsiones, hasta severo compromiso de conciencia. Es importante recalcar que en pacientes con hemofilia no siempre se encontrará el antecedente de trauma, especialmente en niños.

Debe iniciarse la terapia de reemplazo **inmediatamente**, incluso antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se tuviera<sup>21,22</sup> **(Nivel de evidencia 3)**

Después se realizan los exámenes y traslados a centros de mayor complejidad para su estudio u hospitalización.

**Terapia de reemplazo:**

**Dosis de ataque**

Aumentar el factor en un rango entre ochenta y cien por ciento y aplicarlo tanto si el tratamiento es médico o quirúrgico.

**Intervalo de administración**

- Hemofilia tipo A: cada 8 horas y por un período mínimo de 24 horas, luego puede distanciarse la dosis a cada 12 horas, manteniendo un nivel mínimo de Factor de 50%

los días siguientes, pudiendo bajar la dosis a una diaria con un nivel de factor plasmático de 30%, según evolución clínica y de imágenes.

- Hemofilia tipo B: cada 12 horas y por un período mínimo de 24 horas, luego pueden distanciarse la dosis cada 24 horas manteniendo un nivel mínimo de Factor de 50% los primeros días, y según evolución continuar con niveles plasmáticos de 30%.

### **Tiempo de administración**

La terapia de reemplazo con factores antihemofílicos son a lo menos quince días.

Los puntos de sutura se retirarán (si los hay) entre los días doce o trece.

### **Criterio de alta**

Completa mejoría clínica con estudio de imágenes que muestre ausencia del proceso hemorrágico.

Si la hemorragia intracraneana no fue secundaria a traumatismo debe quedar con profilaxis por 6 meses a un año. En caso de recurrencia, el paciente debe recibir profilaxis de por vida.

### **Terapia asociada:**

- Analgesia, opiáceos, psicofármacos: sólo en forma excepcional con indicación expresa o en enfermos terminales.
- Terapia anticonvulsivante según indicación del neurólogo o neurocirujano.

### **Criterio de derivación a centro especializado**

Cuando es necesaria resolución quirúrgica derivar a centro especializado, pero después de haberse instaurado terapia de reemplazo y terapia asociada.

## **2. Hemorragia Digestiva**

Las hemorragias por várices esofágicas como resultado de daño hepático o por hemorroides no son infrecuentes. Una causa más rara pero grave, es el hematoma disecante de pared intestinal.

El manejo de las hemorragias digestivas es similar a personas sin hemofilia. Sin embargo, la diferencia la hace la necesidad de instaurar antes de cualquier procedimiento diagnóstico o de traslado a centro de mayor complejidad el inicio de la terapia de reemplazo y coadyuvante<sup>23,24</sup> **(Nivel de evidencia 3)**.

En el caso de los hematomas disecantes de pared intestinal el criterio inicial será conservador, vale decir tratamiento médico con terapia de reemplazo y el criterio quirúrgico estará condicionado por la magnitud de la compresión que genere desvitalización por obstrucción vascular o de tránsito. La clínica que se observa es dolor

abdominal intenso con sintomatología de abdomen agudo u obstrucción intestinal con íleo paralítico.

### **Terapia de reemplazo:**

#### **Dosis de ataque**

Elevar factor a 80 - 100 % para hemofilia A y 60 - 80% para hemofilia B, administrarla en cuanto llegue el enfermo al centro asistencial, previo a cualquier procedimiento<sup>23,24</sup>. **(Nivel de evidencia 3).**

#### **Dosis de mantención**

- 50% para hemofilia A y 30% hemofilia B.
- Establecer intervalos de administración cada 8 horas para hemofilia A y cada 12 horas para hemofilia B, midiendo niveles para optimizar tratamiento y luego distanciar administración, según evolución del paciente con exámenes de laboratorio.

#### **Tiempo de administración**

Terapia de reemplazo mínimo diez días. Depende de la etiología del sangrado como se menciona más adelante.

#### **Criterio de mantención y alta**

Depende de la etiología del sangrado. Si la etiología es por gastritis puede utilizarse sólo una dosis de factor deficitario, en cambio si se trata de una úlcera la administración será hasta la mejoría completa evidenciada por endoscopia.

Evaluar si necesita de profilaxis.

#### **Terapia asociada**

Ácido tranexámico en dosis de 30 - 50 mg/kg/d, salvo en aquellos pacientes que están recibiendo terapia de concentrado de protrombina.

#### **Criterio de derivación a centro especializado**

Todos los casos con probabilidad quirúrgica deben ser derivados a centro de mayor complejidad si la situación lo amerita, con perentorio inicio del tratamiento de reemplazo y asociado.

### **3. Hemorragias de Garganta, Cuello, Piso de la boca, Mucosa oral, Lengua y Amígdalas**

La localización estratégica de la garganta, cuello, mucosa oral, lengua y amígdalas hace que los hematomas aún los de pequeña cuantía tengan mucha sintomatología. En heridas cortantes de mucosa oral, utilizar sutura atraumática si es necesario.

Los de mayores volúmenes, ponen la vida del enfermo con hemofilia en grave riesgo vital si no hay tratamiento oportuno y eficaz a muy corto plazo.

#### **Terapia de reemplazo:**

##### **Dosis de ataque**

Elevar Factor inmediatamente a 80 - 100% en hemofilia A y 60-80% en hemofilia B.

##### **Dosis de mantención**

Mantener nivel alrededor de 50% para hemofilia tipo A y 30% para hemofilia tipo B.

##### **Tiempo de administración**

Mantener estos niveles durante un mínimo de quince días, según evolución.

##### **Intervalo de administración**

Cada 8 horas para hemofilia A y cada 12 horas para hemofilia B.

##### **Criterio de mantención y alta**

Control con especialista otorrinolaringólogo, odontólogo o especialista de cabeza y cuello y eventual seguimiento con imágenes de alta resolución, hasta restaurar plena funcionalidad y desaparición del hematoma.

Para evitar hemorragias durante una amigdalitis aguda administrar terapia de reemplazo para elevar a un 40% el nivel de Factor por uno a dos días, según evolución, además de los antibióticos y ácido tranexámico.

Es importante mantener un régimen blando estricto cuando existe cualquier lesión de la mucosa oral para evitar resangrados.

## B. Hemorragias sin riesgo vital inmediato

### 1. Hemartrosis

#### Consideraciones generales

El primer episodio mal tratado de una hemartrosis condiciona la evolución hacia la artropatía hemofílica con pérdida progresiva de funcionalidad que puede llegar a ser total. Las hemartrosis experimentan un signo que se denomina “aura” y que se refiere al inicio del sangrado. Con el tiempo el paciente aprende a reconocerlo permitiendo un tratamiento inmediato. Las alteraciones de la mecánica del esqueleto debido al intenso y persistente dolor que generan las hemartrosis, especialmente en las extremidades inferiores, pueden llevar a una artropatía múltiple que afecta a hombros, codos y muñecas por el uso de bastones. También caderas, rodillas y tobillos contralaterales por los efectos compensatorios de distribución del peso y del equilibrio. Se suma a lo anterior deficiencias funcionales musculares por inmovilidad, contractura o ambas.

Se recomienda evaluar al paciente clínicamente, evitando el uso de radiografías<sup>17</sup>. Los esfuerzos terapéuticos antiálgicos en las hemartrosis deben abordarse por un equipo multidisciplinario conocedor del tema para evitar que la articulación comprometida no continúe dañándose y afecte a otras.

Los objetivos del tratamiento son controlar el dolor, la atrofia muscular, mantener un grado adecuado de movilidad articular, controlar la recurrencia de hemartrosis, y si es posible recuperar la función articular, así como evitar la aparición de artropatía.

Al ocurrir una primera o segunda hemartrosis comienzan los cambios en la membrana sinovial, probablemente irreversibles que favorecen el desarrollo de la artropatía. Por estos antecedentes es perentorio insistir en la importancia del manejo precoz y efectivo del primer episodio.

**Tabla Nº 2. Clasificación de la Artropatía Hemofílica:**

Grado I	Sinovitis transitoria, recuperación total.
Grado II	Sinovitis permanente, aumento del diámetro articular, engrosamiento sinovial y disminución del arco de movimiento.
Grado III	Artropatía crónica, deformidades axiales y rotacionales, atrofia muscular.
Grado IV	Anquilosis fibrosa u ósea.

## a) Hemartrosis Aguda Inicial

**Definición:** Con menos de dos horas de evolución.

**Terapia de reemplazo**

**Dosis de ataque**

Aumentar Factor a 40 - 60 % (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30 a 50 UI/kg dosis en hemofilia B) administrada tan pronto se detecte cualquiera de las molestias descritas, idealmente en su domicilio o apenas llegue al centro asistencial<sup>25,26,27</sup> **(Nivel de evidencia 2).**

**Dosis de mantención**

Evaluar al día siguiente. Si la administración de Factor es precoz, la hemartrosis puede resolverse sin necesidad de más aporte. El tratamiento debe prolongarse hasta resolución total de la hemartrosis, esto quiere decir, hasta cese del dolor, recuperación de la movilización articular y ausencia clínica del volumen articular.

**Criterio de alta**

Resuelto el episodio según imágenes ecográficas, idealmente. Si no, con ausencia de aumento de volumen articular y recuperación completa del rango articular preexistente.

**Terapia asociada**

- Frío local intermitente, sobre la articulación por 15-20 minutos cada 4-6 horas, las primeras 24 horas, para alivio del dolor<sup>28</sup>.
- Iniciar tratamiento con kinesioterapia. Antes de movilizar comenzar con contracciones isométricas (dentro de las primeras 48 horas), luego movilizar tan pronto como sea posible. Un estudio clínico randomizado sugiere realizar ejercicios activos y entrenamiento propioceptivos hasta minimizar signos de sinovitis y adecuada movilidad articular<sup>29</sup>. **(Nivel de evidencia 2)**

## b) Hemartrosis Aguda Establecida y Recidivante

**Definición hemartrosis aguda:** Se refiere al sangrado con más de dos horas de evolución.

**Definición hemartrosis recidivante:** Se refiere al sangrado ocurrido en una misma articulación en forma repetida, el cual debe ser al menos de tres hemartrosis en un periodo de cuatro o seis meses (articulación diana).

**Terapia de reemplazo:****Dosis de ataque:**

Aumentar Factor a 40 - 60 % (20 a 30 UI kg/dosis en hemofilia A y 30 a 50 UI/kg dosis en hemofilia B).

Administrar el Factor deficiente en cuanto llegue el enfermo al centro asistencial.

**Dosis de mantención**

Mantener la dosis diaria para alcanzar un nivel mínimo de 20%, hasta cese del dolor, recuperación de la movilización articular y ausencia clínica del volumen articular.

**Criterio de alta**

Resuelto el episodio según imágenes ecográficas, idealmente. Si no, con ausencia de aumento de volumen articular y recuperación completa del rango articular preexistente. Esto suele ocurrir luego de 5 días de tratamiento.

**Terapia asociada**

- Frío local intermitente, sobre la articulación por 15-20 minutos cada 4-6 horas, las primeras 24 horas, para alivio del dolor.
- Analgesia:
  - Paracetamol (dosis según edad y peso).
  - Clonixinato de lisina.
  - Tramadol.
  - Inhibidores de la COX-2
  - No se recomienda el uso de opiáceos.
- Inmovilización transitoria por un máximo de 24 horas, con valva articulada para permitir lo más luego posible el inicio de la movilización.
- Inicio de ejercicios isométricos supervisados "idealmente por kinesiólogo" en cuanto desaparece el dolor en la extremidad inferior. Iniciar kinesioterapia idealmente desde las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento.
- Punción evacuadora es utilizada frecuentemente en los pacientes pediátricos y adultos, en articulaciones que están a tensión y muy dolorosas con el objeto de disminuir el daño provocado por la persistencia de contenido hemático y para tratar el dolor. Una vez aspirado el contenido se puede inyectar dexametasona 40 mg, o betametasona 4 mg por una vez. Este procedimiento debe ser realizado por profesional médico especializado, respetando todas las precauciones de asepsia<sup>25,26,30</sup> **(Nivel de evidencia 2).**
- No se identificaron estudios aleatorizados y controlados que recomienden uso de glucosamina
- Evaluar necesidad de profilaxis secundaria

**Corticoides intra-articulares:** si bien existen series de casos publicadas<sup>31,32,33</sup> sobre su uso en sinovitis crónica, posterior a vaciamiento articular, y en sinoviortesis química y radioisotópica, no se han realizado ensayos controlados que hayan demostrado su efectividad. Los expertos sugieren que pueden producir alivio sintomático en algunos casos.

Reiniciar profilaxis una vez tratado el evento hemorrágico cuando corresponda, evaluando dosis y frecuencia. No se recomienda el uso de corticoides orales o EV, por sus efectos colaterales conocidos.

**Criterio de derivación a centro especializado,** habitualmente no es necesario. Si no hay resolución de la hemartrosis en el plazo esperado puede ser derivado a centro de referencia.

## 2. Hematomas Musculares

Es la segunda causa de consulta, el primer episodio mal tratado condiciona la evolución y el pronóstico posterior. La magnitud del sangrado muscular es variable, desde algunos escasos milímetros cúbicos a litros, que debe ser **cuantificada por estudio de imágenes**. La ubicación del hematoma determina la clínica. Son fáciles de diagnosticar cuando se ubican en extremidades. Siempre asegurarse de que no exista compromiso neurovascular.

### a) Hematoma Agudo Inicial

Fáciles de diagnosticar cuando se ubican en extremidades.

**Terapia de reemplazo:** Elevar Factor a 40 a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30 a 50% en hemofilia B. Generalmente se necesita una segunda dosis a las 24 horas<sup>34,35,36</sup> **(Nivel de evidencia 3)**.

### Terapia asociada

- Frío local intermitente, sobre la articulación por 15–20 minutos cada 4–6 horas, las primeras 24 horas, para alivio del dolor.
- Inmovilización antiálgica según necesidad.
- Comenzar kinesioterapia tan pronto como el dolor disminuya, para restablecer la fuerza y la función del músculo.
- Ultrasonido pulsátil después de 5 días de inicio de la terapia de reemplazo<sup>35,36</sup> **(Nivel de evidencia 3)**.
- Si aumenta el dolor en cualquier etapa de la terapia, es conveniente reevaluar con imágenes, ya que puede sugerir nuevo episodio de sangrado<sup>17</sup>.

**Criterio de mantención y alta:**

Se debe mantener niveles hasta desaparición completa de hematoma según imágenes ecográficas.

## b) Hematoma Establecido

**Terapia de reemplazo:**

**Dosis de ataque:** Aumentar Factor a 40 a 60%. Luego dosis de mantención de un nivel de 20% mínimo diaria hasta resolución de éste.

**Terapia asociada**

- Frío local intermitente, sobre la articulación por 15-20 minutos cada 4-6 horas, las primeras 24 horas, para alivio del dolor
- Reposo las primeras 24 horas, luego cuando corresponda, reiniciar profilaxis y ejercicios supervisados.
- Kinesioterapia: Ultrasonido y ejercicios progresivos por kinesiólogo entrenado. Se recomienda utilizar ultrasonido pulsátil después de 5 días de inicio de la terapia.

**Criterio de mantención y alta:**

Se debe mantener niveles hasta desaparición completa de hematoma según imágenes ecográficas.

## c) Hematoma del Psoas

La expresión clínica de este cuadro no siempre es evidente, pero cuando se manifiesta, los síntomas son similares a un episodio de hemartrosis de cadera, o similar a una apendicitis aguda, incluso con Blumberg positivo<sup>17</sup>.

Característicamente el paciente en decúbito presenta flexión de la extremidad ipsilateral del psoas comprometido.

Puede presentarse con dificultad en la marcha y sensibilidad en la cara antero externa del muslo por compromiso del nervio femorocutáneo y músculo cutáneo externo.

Las complicaciones de las hemorragias de psoas son:

- parálisis del nervio femoral (37% de los casos)
- parálisis de músculo cuádriceps
- pérdida del reflejo rotuliano.
- hipotrofia muscular del cuádriceps

- flexión de la extremidad que determina un pie equino
- pseudotumor hemofílico

La recuperación puede tardar meses cuando hay compresión del nervio femoral. Es importante evitar el re sangrado y progresar lentamente con la rehabilitación.

### **Tratamiento y dosis de ataque**

Frente a la sospecha

- Hospitalizar para observación y control del dolor.
- Iniciar tratamiento inmediato con el factor deficitario elevándolo a 80%.
- Confirmar con estudio de imágenes, idealmente TAC (Estos exámenes serán de importancia para el seguimiento y decisión de alta)<sup>37-39</sup> **(Nivel de evidencia 3)**.

### **Dosis de mantención**<sup>37-39</sup> **(Nivel de evidencia 3):**

Mantener tratamiento hasta resolución del hematoma, evidenciado por imágenes ecográficas, idealmente utilizando TAC.

**Hemofilia A:** Durante la primera semana, mantener nivel del Factor deficitario entre 40% y 60%, en dosis distribuidas cada 8 ó 12 horas.

**Hemofilia B:** Durante la primera semana, mantener nivel del Factor deficitario entre 40% y 60% en dosis distribuidas cada 12 horas.

Durante las siguientes semanas, pasar a dosis cada 24 horas, según evolución.

**Kinesioterapia:** Iniciar a las 24 horas con ejercicios isométricos. Y aumentar progresivamente la carga de ejercicios, según la evolución.

Si la extremidad comprometida se mantiene en flexión luego de 24 horas de tratamiento sustitutivo evaluar uso de tracción de partes blandas.

Debe mantenerse la rehabilitación con cobertura de terapia sustitutiva hasta lograr la extensión plena de cadera y buena potencia muscular.

**Criterio de alta:** Resolución del cuadro evidenciado por clínica y estudio de imágenes (TAC). No suspender terapia de reemplazo hasta resolución total del hematoma.

Evaluar uso de profilaxis transitoria durante 3 meses.

## **3. Hematurias**

### a) Hematuria Alta

Hematuria **no dolorosa** es un problema frecuente en pacientes con hemofilia severa. Es raro que se presente antes de los 12 años de edad. La mayoría de los episodios ocurren sin

trauma, son de corta duración y ceden espontáneamente con el reposo. Rara vez causan anemia y no son de riesgo vital.

**Dosis de Ataque:** Elevar Factor deficitario a 20 a 50%. Puede ser requerida una segunda o tercera dosis en un intervalo de 12 a 24 horas en hemofilia A y cada 24 horas, en Hemofilia B<sup>40</sup> **(Nivel de evidencia 3).**

**Terapia asociada**<sup>40</sup> **(Nivel de evidencia 3):**

- Reposo estricto en cama.
- Hidratación vigorosa mínimo dos litros día.
- Agentes antifibrinolíticos están **CONTRAINDICADOS** por riesgo de obstrucción ureteral.

Si la hematuria persiste más de tres días, sin signos de mejoría, a pesar de las medidas tomadas deberá estudiarse, mantener hidratación vigorosa y administración de factor de coagulación deficitario.

**Criterio de mantención y alta:**

- Siempre estudiar posible causa subyacente. La posibilidad de una patología subyacente (infección, litiasis, tumores) debe ser considerada especialmente en pacientes mayores, con hemofilia leve o moderada, hematuria recurrente, hematuria dolorosa y hematuria que se acompaña de fiebre.
- El tratamiento debe seguir hasta desaparición de la hemorragia microscópica.

b) Hematuria Baja

Esta complicación es poco frecuente en la edad pediátrica.

**Dosis de ataque del Factor deficitario:**

- 40 %, mantener luego nivel en 20 %, con un intervalo de administración el primer día, cada 8 horas en hemofilia A y cada 12 horas en hemofilia B, y ajustar dosis según evolución.

**Criterio de mantención y alta:**

- El tratamiento debe seguir hasta desaparición de la hemorragia microscópica.
- Siempre estudiar posible causa subyacente.

**Terapia asociada**

- Antiinflamatorio - analgésico, sólo si es imprescindible.

**Criterio de derivación a centro especializado,** podría ser necesario cuando la hematuria se prolonga y no hay diagnóstico etiológico ni respuesta a tratamiento.

#### 4. Equimosis y Epistaxis<sup>17</sup>

##### 1. Equimosis

Habitualmente ceden con compresión y frío local, sin requerir terapia de reemplazo. Comúnmente los niños hemofílicos muy activos presentan múltiples equimosis y se acusa erróneamente a los padres de maltrato infantil.

##### 2. Epistaxis

No requiere generalmente terapia de reemplazo y cede con compresión nasal o bien tapón nasal embebido en espercil. Si la hemorragia es persistente iniciar dosis de ataque elevando el Factor a 40%. Puede ser necesaria una segunda dosis a las 24 horas.

##### Terapia Asociada:

- Reposo.
- Ácido tranexámico: 30-50mgr/kg/día repartido en tres dosis por 5 a 7 días.

**Tabla 3. Dosis de ataque (UI/Kg) y mantención según órgano o sistema implicado:**

Órgano / Sistema	HemA	Días aproximados <sup>3</sup> /alta clínica	HemB	Días aproximados /alta
<b>SNC</b>				
Ataque	40-50	1-7	60-80	1-7
Mantención	25	8-21	50	8-21
<b>Cuello, VA, garganta</b>				
Ataque	40-50	1-17	60-80	1-17
Mantención	25	8-14	30	8-14
<b>Gastrointestinal</b>				
Ataque	40-50	7-14	60-80	7-14
Mantención	25		30	
<b>Hemartrosis</b>	20-30	Hasta resolución del episodio según imágenes ecográficas	40-60	Hasta resolución del episodio según imágenes ecográficas
<b>Muscular</b> (no iliopsoas)	20-30	Hasta desaparición del hematoma con control ecográfico, idealmente scanner	40-60	Hasta desaparición del hematoma con control ecográfico, idealmente scanner
<b>Iliopsoas</b>				
Ataque	30-40	1-2	60 - 80	1-2
Mantención	20-30	Hasta desaparición del hematoma con control ecográfico, idealmente scanner	30-60	Hasta desaparición del hematoma con control ecográfico, idealmente scanner

<sup>3</sup> Los días son aproximados. El criterio del alta dependerá de la resolución del problema.

## C. Principales complicaciones

### 1. Pseudotumor Hemofílico

El pseudotumor hemofílico es básicamente un hematoma encapsulado. Se rodea de una gruesa cápsula cuyo interior contiene el hematoma que se encuentra en varias etapas de organización, pudiendo ser observadas hasta calcificaciones dentro de él. Es más comúnmente visto en huesos largos o en la pelvis. La confirmación diagnóstica de esta complicación se hace por medio de TAC o RMN idealmente<sup>17</sup>

Un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de hematomas intramusculares ayuda a prevenir el desarrollo de pseudotumores<sup>17</sup>

Gilbert hace varios años describió dos tipos de pseudotumor que se diferenciaban por sus características clínicas en:

#### **Pseudotumor proximal:**

Ocurre más frecuentemente en el esqueleto proximal, especialmente alrededor del fémur y la pelvis. Estos se originan de tejido blando, son de crecimiento lento y secundariamente comprometen el hueso desde afuera.

Ocurre más frecuentemente en adultos, no son muy dolorosos, son firmes, pueden aparecer como una masa multilobular y generalmente no responden a tratamiento conservador.

Radiológicamente se observa como una gran masa de tejido blando, que cuando esta adyacente al hueso comienza a destruirlo a partir del periostio pudiendo llegar a provocar una fractura.

#### **Pseudotumor distal:**

Predominantemente afecta jóvenes con un esqueleto inmaduro. Se ve más frecuentemente en niños y adolescentes como resultado de un trauma directo. En estos pacientes no es raro ver estas lesiones en la muñeca, carpo, tobillo y tarso.

A diferencia de los proximales los pseudotumores distales son de crecimiento rápido y aparecen como hemorragia intra ósea.

Siempre se debe realizar diagnóstico diferencial con tumores mesenquimáticos como sarcomas, condromas y hemangiomas, los cuales pueden clínicamente ser indistinguibles. En una persona con hemofilia son pseudotumores hasta demostrar lo contrario.

El diagnóstico definitivo lo proporciona la biopsia la que sólo debe obtenerse con las precauciones de una cirugía mayor. La resonancia nuclear magnética puede hacer un diagnóstico precoz, sin necesidad de realizar biopsia.

**Tratamiento:**

El manejo de pacientes con pseudotumor dependerá del sitio, tamaño, velocidad de crecimiento y daño en las zonas próximas a éste.

**Pseudotumores proximales**

- Embolización de la arteria que nutre la cápsula del pseudotumor. Los resangrados y expansiones del pseudotumor provienen de ésta, ya que internamente la masa es avascular.
- Irradiación, puede utilizarse en lesiones irresecables.
- Manejo percutáneo. Se refiere curetaje y relleno con injerto de hueso o sellante de fibrina vía percutánea. También se ha utilizado hidroxiapatitas.
- Cirugía en centro especializado.

**Pseudotumores distales**

- Terapia de sustitución del Factor deficitario inmovilización. Estudios de casos recomiendan realizar un tratamiento de 6 semanas con el factor deficitario para disminuir el pseudotumor; de ser así, se recomienda repetir el mismo ciclo durante 3 veces y evaluar con RMN<sup>41,42</sup> **(Nivel de evidencia 3)**.
- Cirugía. Frente a progresión de pseudotumor podría realizarse extirpación quirúrgica, siendo ocasionalmente necesaria la amputación del miembro comprometido.

**2. Articulación Diana y/o Sinovitis Crónica**

La hemartrosis recurrente es causa de sinovitis crónica. Si esta no se trata o controla, irremediamente llevará a la artropatía hemofílica, lo que a su vez produce discapacidad. La sinovial hiperplásica es más susceptible al sangrado estableciéndose el círculo vicioso que ya se mencionó de hemartrosis- sinovitis-hemartrosis.

El tratamiento debe iniciarse oportunamente y en dosis suficiente cuando el proceso se encuentra en fase de sinovitis, para evitar el daño articular.

La reducción de la hipertrofia sinovial es la clave para prevenir hemorragias recurrentes intra-articulares.

Clínicamente la sinovitis crónica se manifiesta por tumefacción, aumento de la temperatura local, generalmente no dolorosa y con escaso o nulo compromiso del rango articular.

La confirmación del crecimiento sinovial se puede realizar con una ecografía y/o resonancia nuclear magnética que permiten hacer una medición del tejido sinovial y realizar controles posteriores para monitorizar el tratamiento<sup>17</sup>.

**Tratamiento:**

- Sinoviortesis
- Tratamiento conservador
- Sinovectomía quirúrgica.

**Sinoviortesis**

Es la administración intra-articular de una sustancia química o un radioisótopo capaz de fibrosar el plexo venoso subsinovial, destruyendo así el tejido sinovial, disminuyendo su grosor y su tendencia al sangrado.

Esta técnica ha sido desarrollada como una alternativa no invasiva frente a la sinovectomía quirúrgica, con un 75 a 80% resultados satisfactorios. Puede ser repetida al cabo de tres meses. Si fracasa (tres procedimientos realizados con un intervalo de tres meses mínimo), se optará por la sinovectomía quirúrgica.

Los radioisótopos usados son aquellos que emiten esencialmente radiación  $\beta$  pura, de vida media corta para disminuir la reacción inflamatoria secundaria y un tamaño lo suficientemente grande para no difundir a tejidos adyacentes. La solución inyectada debe ser coloidal asegurando una distribución homogénea en el espacio articular.

Los radioisótopos más utilizados son Ytrium, recomendado especialmente para rodillas, a una dosis de 5mCi y Rhenio, para tobillos y codos 3mCi. En niños las dosis recomendadas son más bajas.

**Indicaciones**

- Sinovitis crónica o articulación diana en que se ha confirmado una hipertrofia sinovial.
- Es discutible realizarla si existe tabicación porque dificulta la difusión del material radioactivo.
- No se recomienda en artropatía avanzada con anquilosis.
- Requisitos del centro de medicina nuclear
- Realizar en centro de medicina nuclear autorizado.
- Contar con especialista entrenado en medicina nuclear, quien será el que dosifique el radioisótopo y personal entrenado en punción articular en paciente con hemofilia.
- Disponer de equipo de imagen que asegure la correcta posición de la aguja por la cual se administrará el fármaco.

**Procedimiento**

1. Administración de Factor deficitario antes del procedimiento en dosis suficiente para asegurar una buena hemostasia.
2. Infiltración con anestesia local de piel, celular subcutáneo, cápsula articular y sinovio.
3. Evacuación del contenido articular, lavado articular si es necesario.
4. Asegurar bajo pantalla, una ubicación correcta de la aguja con la que se inyectará el radioisótopo.

5. Posterior a la administración del radioisótopo sin cambiar de aguja se inyectara corticoide para uso intraarticular.
6. Inmovilización por 72 horas, sin carga extra sobre articulación
7. Iniciar rehabilitación a las 24 horas con ejercicios isométricos y sin carga hasta la 2da semana y luego con carga progresiva.
8. Crioterapia (hielo) post-ejercicio.
9. Administrar nueva dosis de Factor deficitario a las 24, 48 y 72 horas en su domicilio, según indicación del hematólogo. La frecuencia de administración se ajusta a la situación clínica del paciente, así como también el uso de profilaxis posterior al procedimiento.
10. Control con hematólogo y/o traumatólogo a la semana y luego mensualmente.
11. En cuanto a la fisioterapia para mejorar el recorrido articular, se recomienda cinesiterapia, tracciones e hidrocinesiterapia.

**Tratamiento Conservador:** Se utilizará si la sinoviortesis no es posible de realizar

- Profilaxis secundaria durante 6 a 8 semanas, con la dosis y frecuencia necesaria para prevenir recurrencia de sangrado<sup>29, 43-45</sup> **(Nivel de evidencia 2)**.
- Analgesia si es necesaria.
- Uso de férula, en niño hiperactivo para evitar la flexión durante la primera semana. Considerar uso de férula controladora de flexión en 15°. Esta se liberará cuando el déficit de extensión llegue a 30°.
- Frío local intermitente, sobre la articulación por 15-20 minutos cada 4-6 horas, las primeras 24 horas, para alivio del dolor
- Ejercicios isométricos (sin carga), hasta la segunda semana y luego continuar con asistencia (carga) en forma progresiva, con ejercicios activos asistidos y fisioterapia<sup>46,47</sup> . **(Nivel de evidencia 2)**

**Evolución:**

Realizar evaluación a la 6ta y 12va semana midiendo el perímetro de la articulación y control ecográfico.

**Sinovectomía quirúrgica o artroscópica**

Resección de la sinovial hipertrófica por procedimientos quirúrgicos, con el objetivo de disminuir la frecuencia e intensidad del sangrado.

Se considera sólo si la sinoviortesis y la profilaxis fracasaran.

Recomendaciones	Grado de Recomendación
En el tratamiento de la hemofilia se deben utilizar liofilizados de factor VIII o IX según corresponda la clasificación de la enfermedad	<b>A</b>
El manejo multidisciplinario de los pacientes y su familia es fundamental y está relacionado en forma directa con su calidad de vida y nivel de salud.	<b>A</b>
Una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores y ayuda a prevenir las hemorragias con riesgo vital	<b>A</b>
Se recomienda realizar profilaxis de forma individualizada y escalonada, lo que permite un tratamiento racional de la hemofilia	<b>C</b>
Se recomienda mantener la profilaxis primaria a lo menos hasta los 15 años de edad.	<b>C</b>
Se recomienda realizar el siguiente esquema de profilaxis: - Hemofilia A: Factor VIII 20-30 U/Kg/dosis 3 veces por semana - Hemofilia B: Factor IX 30-40 U/Kg/dosis 2 veces por semana	<b>C</b>
Se recomienda realizar tratamiento domiciliario, ya que este es ampliamente aceptado por el paciente, mejora su calidad de vida y permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular.	<b>C</b>
La profilaxis transitoria o intermitente se recomienda en pacientes con articulación diana, si no hay posibilidades de sinoviortesis, pre y post cirugía ortopédica posterior a una hemorragia intracraneana sin antecedentes de trauma y en hematomas del psoas.	<b>C</b>
En la hemorragia grave con riesgo vital inmediato del sistema nervioso central, se debe iniciar la terapia de reemplazo inmediatamente, incluso antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se tuviera.	<b>C</b>
El manejo de la hemorragia digestiva es similar a la de personas sin hemofilia. Sin embargo antes del traslado y de cualquier procedimiento se debe iniciar la terapia de reemplazo y coadyuvante.	<b>C</b>
En la hemartrosis aguda inicial de debe aumentar el factor en 40 - 60 % (20 a 30 UI kg/dosis en hemofilia A y 30 a 50 UI/kg dosis en hemofilia B)	<b>B</b>
Se recomienda realizar kinesioterapia con ejercicios activos y entrenamiento propioceptivos hasta minimizar signos de sinovitis y adecuada movilidad articular en la hemartrosis aguda inicial	<b>A</b>
Se recomienda realizar punción evacuadora en hemartrosis aguda y recidivante en articulaciones que están a tensión y son muy dolorosas con el objeto de disminuir el daño provocado por la persistencia de contenido hemático y para tratar el dolor.	<b>A</b>
En el hematoma agudo inicial se recomienda elevar Factor a 40 a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 30 a 50% en hemofilia B	<b>C</b>
Se recomienda realizar ultrasonido pulsátil del hematoma agudo inicial después de 5 días de inicio de la terapia de reemplazo	<b>C</b>

Se recomienda realizar diagnóstico con TAC del hematoma del psoas	<b>C</b>
La dosis de ataque del hematoma del psoas se realiza elevando el factor deficitario al 80%	<b>C</b>
El tratamiento con factor del hematoma del psoas se debe realizar hasta resolución del hematoma, evidenciado por imágenes ecográficas, idealmente utilizando TAC.	<b>C</b>
La dosis de ataque de la hematuria alta se debe realizar para elevar Factor deficitario a 20 a 50%, pudiendo requerirse una segunda o tercera dosis en un intervalo de 12 a 24 horas en hemofilia A y cada 24 horas, en Hemofilia B. El reemplazo del factor siempre debe estar acompañado de hidratación vigorosa.	<b>C</b>
Los agentes antifibrinolíticos están CONTRAINDICADOS en el tratamiento de la hematuria alta por riesgo de obstrucción ureteral	<b>C</b>
Las hemorragias de mucosa (alveolorragias, epistaxis) no graves habitualmente pueden tratarse con medidas locales y agentes antifibrinolíticos	<b>C</b>
Para el pseudotumor distal se recomienda realizar un tratamiento de 6 semanas con el factor deficitario, repitiendo el mismo ciclo durante 3 veces y evaluar con RMN	<b>C</b>
En el caso de realizar tratamiento conservador para la sinovitis crónica se recomienda profilaxis secundaria durante 6 a 8 semanas, con la dosis y frecuencia necesaria para prevenir recurrencia de sangrado	<b>A</b>
En el caso de realizar tratamiento conservador para la sinovitis crónica se recomienda realizar kinesioterapia con ejercicios isométricos (sin carga), hasta la segunda semana y luego continuar con asistencia (carga) en forma progresiva, con ejercicios activos asistidos y fisioterapia	<b>A</b>

### 3.3. Diagnóstico y Tratamiento de Inhibidores

*¿En pacientes hemofílicos, cuáles son los criterios de sospecha de desarrollo de inhibidores?*

*¿Cuál es la conducta para la pesquisa precoz de inhibidores?*

*¿En pacientes hemofílicos, cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica del desarrollo de inhibidores?*

*¿Cómo es el manejo del sangrado en pacientes hemofílicos que han desarrollado inhibidores?*

*¿Ante otros posibles escenarios, cómo debe ser el manejo de un paciente hemofílico con desarrollo de inhibidores?*

*¿Cuál es el tratamiento actual en pacientes hemofílicos que han desarrollado inhibidores?*

#### Síntesis de la evidencia:

El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación más temida en hemofilia, nace secundaria a la terapia de reemplazo y a pesar de que no conlleva mayor frecuencia de episodios hemorrágicos si dificulta el tratamiento de los mismos. Su aparición repercute severamente en la calidad de vida del paciente y aumenta considerablemente el costo de tratamiento de esta enfermedad<sup>17</sup>.

Los inhibidores son aloanticuerpos de tipo IgG que neutralizan la actividad del Factor administrado, pueden ser permanentes o transitorios. Se **sospecha** del desarrollo de inhibidores cuando un paciente no responde a terapia de sustitución. Estudios sugieren que los inhibidores por lo general se desarrollan entre las primeras 10 a 50 exposiciones de factor deficitario.

La incidencia en hemofilia A severa es de 20-30%, y del tipo leve o moderada es de 5-10%.<sup>48, 49</sup>

La incidencia en hemofilia B es menor a 5%, y se sospecha cuando el paciente tiene una reacción alérgica frente al factor<sup>50</sup>.

La búsqueda de los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de inhibidores está en constante estudio. Hasta la fecha podemos señalar que existen factores de riesgo endógenos y exógenos involucrados en la patogenia, que son los siguientes:

#### Factores endógenos:

- Grandes mutaciones genéticas (deleciones, inversiones, nosense, misense).
- Raza, más frecuente en negros y latinos.
- Antecedentes familiares de presencia de inhibidores
- Severidad de la hemofilia, sobre todo si es de tipo A

#### Factores exógenos:

- Intensidad en dosis y frecuencia de las primeras exposiciones al Factor.
- Estimulación inmunológica concomitante con la administración del Factor (inmunizaciones, cirugías).

La conducta **para pesquisa precoz** es realizar el examen de screening de inhibidores utilizando la prueba de mezcla/incubación del TTPA, de la siguiente manera según edad<sup>17</sup>

- Niños: se recomienda realizar un screening una vez cada 5 exposiciones hasta la exposición número 20, luego cada 10 exposiciones entre la exposición número 21 y 50, y a lo menos 2 veces al año hasta la exposición número 150.
- Adultos: Realizar examen cada 12 meses y ante cualquier alteración en la respuesta al factor.
- Una guía clínica y diferentes estudios prospectivos, recomiendan evaluar siempre los inhibidores en todos los pacientes que han estado tratados con terapia intensiva por más de 5 días, dentro de las 4 semanas desde la última infusión
- Previo a una cirugía de cualquier complejidad y cuando no hay respuesta a tratamiento con terapia a dosis adecuada del Factor deficitario

Para **confirmar la presencia y cuantificación de títulos de inhibidores** se realiza un examen de laboratorio llamado ensayo Bethesda con la modificación de Nijmegen el cual debe ser realizado en un centro con experiencia, especializado en hemofilia.<sup>51,52</sup> **(Nivel de evidencia 1)**

Una compilación de estudios llevados a cabo en el Reino Unido, sugieren que la medición de la vida media del factor VIII y IX, es la manera más sensible para detectar la presencia de inhibidores<sup>53</sup>.

Se han clasificado los pacientes que presentan inhibidores por su respuesta clínica y por su laboratorio en<sup>17</sup>:

**Altos respondedores:** son aquellos que presentan respuesta anamnésica frente a la administración del Factor y tienen un *peak* histórico máximo por sobre las 5 unidades Bethesda (UB).

**Bajos respondedores:** son aquellos que no presentan respuesta anamnésica y que su título ha sido siempre por debajo de las 5UB.

**Manejo de los episodios hemorrágicos**<sup>17</sup>. (Ver Figura 2)

El tratamiento estará determinado por el título del inhibidor al momento de la hemorragia, de la severidad clínica y si el paciente es conocido como alto o bajo respondedor.

El manejo con agentes "bypaseantes" (factor VII activado o complejo protrombínico activado) siempre debe realizarse en un centro donde existan especialistas entrenados en el manejo de esta complicación. Debe ser individualizado para cada paciente, ya que ante un mismo agente, distintos pacientes pueden tener respuestas variables. En el caso de hemofilia B, hay que tener cuidado con posible respuesta alérgica que pudiera tener el paciente.

El arsenal terapéutico para el manejo de estos episodios consta de:

1. Desmopresina: Las dosis son las mismas señaladas en el Anexo 3. Este medicamento es de especial utilidad en aquellas hemofilias leves en que el inhibidor está dirigido sólo contra el Factor VIII exógeno y no el endógeno.
2. Factor VIII o IX: Dosis altas de Factor VIII se pueden utilizar en aquellos pacientes bajo respondedores (**Tabla 4**), y como primera alternativa en los altos respondedores con títulos bajo 5 UB en episodios de riesgo vital, hasta que se inicie el ascenso de los títulos, ya que la efectividad coagulante siempre será superior a la de la terapia bypass. Una segunda ventaja de esta opción es que se podrá realizar también monitorización por laboratorio, alternativa que no se puede llevar a cabo actualmente con terapia By-pass.

En la hemofilia B la alternativa de altas dosis será utilizada en aquellos pacientes sin antecedentes de alergia al Factor IX: urticaria, anafilaxia.

**Tabla 4. Cálculo de dosis de factor a administrar en pacientes bajo respondedores:**

Hemofilia A	Hemofilia B
Dosis neutralizante de 25 UI/Kg. x número de UB + dosis para alcanzar el nivel terapéutico	Dosis neutralizante de 40 UI/Kg. x número de UB + dosis para alcanzar el nivel terapéutico
Frecuencia: cada 6 a 12 horas según monitorización clínica y de laboratorio	Frecuencia: cada 12 a 24 horas según monitorización clínica y de laboratorio

3. Complejo protrombínico activado (CPA) y Factor VII recombinante activado (FrVIIa).

La terapia By-pass, FrVIIa y CPA será la primera elección en altos respondedores con título alto independiente de la severidad del cuadro, y será la segunda opción en los casos de no conseguir respuesta, a dosis altas de factor deficitario, en los bajos respondedores o altos respondedores con título bajo, en pacientes que no responden a FrVIIa, pueden responder a CPA y viceversa. **Tabla 5.**

La monitorización de la respuesta será únicamente clínica.

FrVIIa es la única alternativa en caso de hemofilia B con antecedentes de alergia frente a cualquier evento hemorrágico.

**Tabla 5. Dosis de terapia By-pass:**

<b>CPA</b>	50 - 100 U/Kg. Cada 8- 12 a 24 horas. Dosis máxima: 200 U/kg al día.
<b>FrVIIa</b>	90 - 120 ug/Kg. Cada 2 -3 horas. Megadosis: 270 ug/kg por una vez, recomendada sólo para episodios de hemartrosis detectada precozmente reemplazando las tres dosis de 90 ug/kg cada 2 a 3 hrs.

Hemorragias leves a moderadas deben tratarse por uno a tres días.

En las hemorragias severas el tratamiento será hasta la resolución total del evento

**Tabla 6. Dosis de terapia By-pass en eventos hemorrágicos graves con riesgo vital:**

<p><b>CCPa:</b> dosis para adultos y niños  Días 1-5: 75-100 U/Kg cada 8-12h (sin sobrepasar los 200 U/Kg/día).  Días 6-21: 75-100 U/Kg cada 12h-24 hrs.</p>
<p><b>FVIIar:</b> dosis para adultos  Dosis inicial: 90-120 µg/Kg.  Días 1-2: 90-120 µg/Kg/2h  Días 3-5: 90-120 µg/Kg/3-4h  Días 6-15: 90-120 µg/Kg/6h  Días 16-21: 90-120 µg/Kg/12-24h</p>
<p><b>FVIIar :</b> dosis pediátrica  Dosis inicial: 120-270 µg/Kg  Días 1-2: 120-150 µg/Kg/2h  Días 3-5: 120-150 µg/Kg/3-4h  Días 6-15: 120-150 µg/Kg/6h  Días 16-21: 120-150 µg/Kg/12-24horas</p>

Frente a una respuesta clínica insatisfactoria de terapia By pass se sigue la siguiente secuencia:

- Aumento de dosis y/o frecuencia de agente by pass inicial.
- Cambio de agente By-pass.
- Aumento de dosis y frecuencia de la segunda alternativa de By-pass.
- Terapia secuencial de agentes By-pass. Realizar monitorización con dímero D.
- Plasmaféresis + Inmunoadsorción y dosis altas de Factor deficitario.
- Antifibrinolíticos, **Anexo 4.**
- Hielo.

Una revisión sistemática Cochrane<sup>54</sup> (**Nivel de evidencia 1**), concluye que la evidencia científica para evaluar o comparar los efectos de la terapia de By-pass (Complejo protrombínica activado y Factor VII recombinante activado) es insuficiente y se necesitan más estudios para valorar el efecto de la profilaxis con FrVIIa en la reducción o prevención de episodios hemorrágicos. Aún está en discusión la terapia de profilaxis con agentes de bypass, en un paciente con inhibidores para prevenir la artropatía.

### Manejo de un paciente que ha desarrollado inhibidores que requiere de cirugía.

Siempre previo a un procedimiento quirúrgico, el inhibidor debe ser cuantificado, mediante el examen de laboratorio. Las cirugías electivas deben estar debidamente justificadas. Todo procedimiento quirúrgico debe ser llevado a cabo en un Centro Asistencial Especializado.

Las dosis iniciales de factor deben ser administradas inmediatamente antes de la cirugía. La evidencia señala que se puede administrar FVIII si se alcanzan los niveles de plasma deseados, de lo contrario utilizar terapia de By-pass<sup>55</sup>.

**Tabla Dosis FVII en Cirugía Pacientes Adultos**

DOSIS RECOMENDADAS FACTOR VII			
	DOSIS PREOPERATORIA	DÍAS 1-5	DÍAS 6-15
Cirugía menor	90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Día 1: 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 2 h las primeras 4 dosis. Días 1-2: misma dosis cada 3-4 h. Días 3-5: misma dosis cada 3-6 h.	
Cirugía mayor	120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (*)	Día 1: 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 2h (*) Día 2: misma dosis cada 2-3 h. Días 3-5: misma dosis cada 4 h.	90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 6 h.

(\*) Existen protocolos con esta primera dosis más elevada.

**Tablas Dosis de FVII en Cirugía Pacientes Pediátricos**

DOSIS RECOMENDADAS FACTOR VII			
	DOSIS PREOPERATORIA	DÍAS 1-5	DÍAS 6-15
Cirugía menor	120-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (*)	Día 1: 120-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 1,5-2 h. las primeras 4 dosis*. Días 1-2: misma dosis cada 2-4h. Días 3-5: misma dosis cada 3-6 h.	
Cirugía mayor	120-270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (*)	Día 1 120-270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 1,5-2 h. las primeras 4 dosis Día 1-2 120-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 2 h. Día 3-5 120-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 3-4 h.	120-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 6 h.

(\*) Existen protocolos con esta primera dosis más elevada.

**Tabla Dosis de CPA en Cirugía**

DOSIS RECOMENDADAS CPA			
	DOSIS PREOPERATORIA	DÍAS 1-5	DÍAS 6-15
Cirugía menor	50-75 U/kg	50-75 U/kg cada 12-24h	
Cirugía mayor	75-100 U/kg	75-100 U/kg cad 8-12h	75-100 U/kg cada 12 h
Dosis diaria máxima: 250 U/kg.			

El tratamiento actual para la erradicación de los inhibidores es la **Inmunotolerancia (IT)**.<sup>56,57</sup> **(Nivel de evidencia 2)**. Esta consiste en la inducción a un nuevo estado de tolerancia inmune a través de la administración de grandes dosis de Factor VIII.

La erradicación del inhibidor debe ser el objetivo principal en niños y se deben evaluar cuidadosamente los costos/beneficios si se quiere aplicar en adultos.

Existe actualmente amplia controversia en el mundo respecto a cuales son las dosis más apropiadas a utilizar y que tipo de producto. Hasta ahora las recomendaciones generales apuntan a un inicio precoz de tratamiento, con menos de 10 UB al comenzar la IT.

Serán factores de buen pronóstico tener un título histórico menor de 200 UB, intervalo entre diagnóstico e inicio de tratamiento menor de 2 años y realización en edad pediátrica.

Algunas recomendaciones importantes son las siguientes:

- Aplicar IT a todos los pacientes altos respondedores.
- Comenzar IT cuando el título inicial es <10 UB/ml. Durante la espera de la caída del título, hasta llegar a <10 UB/ml, tratar hemorragias con rFVIIa.
- Altas dosis parecen más efectivas cuando el título máximo es > 200 UB y, con independencia del título, en todos los casos, la mayor dosis acorta los tiempos de IT.
- La IT no debe ser interrumpida.
- Los concentrados de FVIII con alto contenido de FVW pueden utilizarse en tratamiento de rescate cuando la IT con productos purificados ha fallado.
- El pacientes con alergia al factor IX, se desaconseja la IT.
- En pacientes hemofílicos tipo B, se debe tener cuidado, ya que en un 25% de los casos, se puede desarrollar anafilaxis al factor y a veces síndrome nefrótico, de carácter irreversible.
- La IT debe continuar si existe una disminución en la cuantificación de los inhibidores, si a los 6 meses, no hay mejoría, abandonar terapia.

Los protocolos actuales de tratamiento registran dosis de 50 UI/kg administradas tres veces por semana a 300 UI/kg administrada todos los días. Series de casos y registros clínicos

sugieren que ante altas dosis de FVIII (100–2000 IU/hg día), se alcanza más rápido la tolerancia que a dosis menores (25–50 IU/kg 3 veces por semana).

La asociación con agentes inmunosupresores cada vez se utiliza menos y se recomienda agregar en caso de fracaso de la IT. La utilización de catéter venoso central, se ha dejado sólo para aquellos pacientes con mal acceso venoso, ya que la infección de éste, es un factor de mal pronóstico para el éxito de tratamiento.

Posteriormente se recomienda pasar a profilaxis secundaria por uno a más años para continuar con el estímulo antigénico.

La respuesta total a la IT está definida como:

- Título del inhibidor indetectable (<0.6 UB).
- Recuperación de más del 66% del Factor administrado y/o mantención de su vida media mayor a 6 horas.
- Ausencia de respuesta anamnésica.

Respuesta parcial:

- De alto respondedor pasa a bajo respondedor.

Respuesta negativa:

- Complejo de definir, ya que la mayoría de los pacientes adquiere tolerancia a los 6–12 meses de haber comenzado la terapia, pero un mínimo porcentaje adquiere esta condición luego de los 1–3 o más años<sup>53</sup>.

La experiencia de IT en pacientes con hemofilia B e inhibidores es mucho menor que en hemofilia A, ya que presentan complicaciones a dosis altas del factor IX administrado, describiéndose reacciones alérgicas severas y síndrome nefrótico reversible.

Una revisión sistemática, llevada a cabo en el año 2011, evaluó 24 estudios que valoraban la eficacia de la IT. La mayoría de estos estudios fueron retrospectivos, series de casos o revisiones. Su conclusión fue que el éxito de esta terapia era de un 70–80%, sobre todo en aquellos pacientes con factores de buen pronóstico<sup>58</sup> (**Nivel de evidencia 2**). Sin embargo, este éxito es menor en pacientes con hemofilia B.

Recomendaciones	Grado de Recomendación
Para confirmar la presencia de inhibidores y cantidad de títulos de inhibidores se debe realizar un examen de laboratorio llamado ensayo Bethesda con la modificación de Nijmegen el cual debe ser realizado en un centro con experiencia, especializado en hemofilia.	<b>A</b>
El tratamiento actual para la erradicación de los inhibidores en niños es la Inmunotolerancia (IT).	<b>B</b>

### 3.4. Kinesiterapia y rehabilitación

*¿Cuál es la labor del kinesiólogo en la hemofilia?*

*¿Cuál es la efectividad de la kinesioterapia en pacientes con hemofilia?*

*¿Qué tipo de kinesioterapia se recomienda para el manejo del paciente con hemofilia?*

Existen series de casos, estudios observacionales controlados y estudios cuasi experimentales que han demostrado efectos positivos de la kinesioterapia músculo esquelética en pacientes hemofílicos en el rango de movilidad articular, la función propioceptiva, la fuerza muscular, y el grado de dolor<sup>59, 60, 61, 62</sup> **(Nivel de evidencia 2)**.

Los expertos señalan que la intervención a considerar dependerá de la protección, reposo y estabilización que haya tenido la zona a tratar. Se recomienda, en términos generales inmovilización y protección dentro de las primeras 48 horas con una mantención de estas por 3 semanas siguientes. El fortalecimiento y flexibilización temprana permitirán una mejor recuperación. Idealmente reincorporar dentro de las 3-8 semanas iniciada la terapia, según lesión.

La evidencia sugiere además que la kinesioterapia podría contribuir a evitar la progresión de las contracturas articulares, de las limitaciones para las actividades de la vida diaria, y disminuir la frecuencia y severidad de los sangramientos<sup>63</sup> **(Nivel de evidencia 2)**.

Las recomendaciones generales para la prevención de lesión articular, además de la profilaxis, son la realización de ejercicios de mantenimiento de forma constante, actividad deportiva controlada y evitar el sobrepeso.

Series de casos sugieren que el ejercicio ergonómico podría modificar la actividad de Factor VIII en las formas leves y moderadas en la hemofilia A y eventualmente disminuir los requerimientos de terapia de reemplazo y las hemorragias<sup>64 65</sup>. **(Nivel de evidencia 3)**

TENS: Un estudio cuasi-experimental sugiere que esta técnica tendría utilidad para reducir el dolor articular<sup>66</sup>. **(Nivel de evidencia 2)**

Por último, se han publicado experiencias de buenos resultados funcionales al existir un programa especializado kinésico pre y postquirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica<sup>67</sup>.

La kinesioterapia en pacientes hemofílicos es parte integral del tratamiento especializado que ellos reciben.

Los objetivos principales son:

- Disminuir la incidencia, prevalencia y magnitud de lesiones músculo- esqueléticas.
- Tratar las manifestaciones clínicas durante la etapa aguda (dolor, inflamación, cuidado de posiciones).
- Tratar las manifestaciones clínicas durante la etapa subaguda: reabsorción del hematoma, mantener el trofismo muscular e iniciar la movilidad en forma precoz, previniendo la rigidez articular e integrando progresivamente al paciente a las actividades de la vida diaria (AVD).
- Tratar manifestaciones clínicas durante la etapa crónica: rigidez articular, atrofia muscular, vicios de marcha, pérdida de independencia.

- Preparar al paciente crónico que va a ser sometido a una cirugía a nivel de cápsula sinovial, ligamento, músculos, tendones, o ante un inminente reemplazo articular ingresándolo a un programa kinésico pre y post quirúrgico.

## Recomendaciones

Recomendaciones	Grado de Recomendación
El kinesiólogo capacitado debe formar parte del equipo multidisciplinario que trata al paciente hemofílico. Este debe ser derivado precozmente para realizar la evaluación inicial del paciente, instruir a los padres con pautas de observación para pesquisa precoz de lesiones, y educar sobre ejercicios preventivos.	<b>C</b>
La kinesiterapia contribuye a evitar la progresión de las contracturas articulares, de las limitaciones para las actividades de la vida diaria, y disminución de la frecuencia y severidad de los sangramientos.	<b>B</b>
Se recomienda incorporar al paciente a un programa de tratamiento kinésico adecuado a cada etapa de su enfermedad, que incluya controles y medidas preventivas, intervenciones curativas y tratamiento rehabilitador	<b>C</b>
Se recomienda realizar ejercicio ergonómico para modificar la actividad de Factor VIII en las formas leves y moderadas en la hemofilia A y eventualmente disminuir los requerimientos de terapia de reemplazo y las hemorragias	<b>C</b>
Se recomienda realizar TENS para reducir el dolor articular	<b>B</b>

La Federación Mundial de la Hemofilia, ha dividido en tres categorías el listado de deportes:

**TABLA N° 6. Deportes según Categorías**

Recomendable (A)	Permitidos con supervisión y profilaxis (B)	No recomendado (C)
Caminata	Baloncesto	Acrobacia
Excursionismo	Balsa en río	Aeróbicos
Frisbee	Béisbol	Alas Delta
Natación	Carrera a campo traviesa	Alpinismo
Pesca	Carrera de orientación	Bádminton
Taichi	Carreras	Boliche
	Ciclismo de montaña	Boxeo
	Cricket	Buceo con esnórquel
	Danza	Buceo con tanque
	Deportes de pista y campo	Canotaje
	Descenso con cuerda	Clavados de competencia
	Equitación	Eventos de campo
	Escalada en Roca	Fisicoculturismo

Esgrima	Frontón
Esquí acuático	Fútbol americano
Esquí cuesta abajo (alpino)	Golf
Esquí de campo travesía (nórdico)	Lacrosse
Fútbol	Lucha libre
Gimnasia	Motociclismo
Halterofilia	Rugby
Jogging (trotar)	Yoga
Judo	
Karate	
Kung Fu	
Multigimnasio	
Patinaje en hielo	
Patines (4 ruedas)	
Patines (ruedas alineadas)	
Patinetas	
Patinetas en nieve	
Pentlatón	
Ping Pong	
Planeador	
Recreativos	
Remo	
Solfbal	
Squash	
Surf	
Surf con vela	
Tae Kwon Do	
Tenis	
Tiro al blanco	
Tiro con Arco	
Tobogán	
Trampolín	
Velerismo	
Voleibol	

La supervisión permanente de estas actividades debiera realizarlas el fisiatra o el kinesiólogo entrenado. También se pueden formular pautas de trabajo que pueden entregarse a los entrenadores de los niños en los distintos deportes. La educación de los padres y del afectado con conceptos claros facilitara un buen trabajo y prevención de lesiones no deseadas.

### 3.5. Situaciones especiales

*¿Cuál es el manejo recomendado en la madre y hermanas portadoras o con alta probabilidad de ser portadoras de hemofilia?*

*¿Cuál es el manejo recomendado en la paciente embarazada portadora o con alta sospecha de ser portadora de hemofilia, antes del parto?*

*¿Cuál es el manejo del recién nacido inmediato en pacientes portadoras o con sospecha de ser portadoras de hemofilia?*

*¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos, en odontología, maxilofacial y cirugías?*

*¿Cuál es el manejo en un paciente con hemofilia que será sometido a una intervención quirúrgica?*

Síntesis de la evidencia:

#### Manejo Ginecoobstétrico de Madres y Hermanas Portadoras o Probables Portadoras de Hemofilia

El estudio genético de portación no está a nuestro alcance actualmente, sin embargo a partir del año 2011 se inició el estudio genético de los pacientes con hemofilia A severa pesquisando las mutaciones más frecuentes. En los próximos años se ampliará el estudio para la determinación de mutaciones menos frecuentes y el estudio de portación. Podemos identificar a todas las hijas de los pacientes con hemofilia, ya que son portadoras obligadas. Con las portadoras probables, podemos tener un acercamiento realizando un TTPA, cuantificación de factor VIII, factor IX, razón Factor VIII/factor von Willebrand. Algunas de estas pacientes, son reconocidas por presentar metrorragias o signos de hemorragia muco-cutánea.

La identificación previa al período fértil de las portadoras es fundamental, ya que además de las probabilidades de tener un hijo con hemofilia, este grupo de pacientes tienen mayor frecuencia de abortos espontáneos y más riesgos de hemorragias postparto.

#### Paciente embarazada portadora de hemofilia o con antecedente familiar por línea materna de hemofilia (sospecha de portadora)

Se estima que por cada varón con hemofilia hay cinco mujeres portadoras potenciales.

Se debe saber el fenotipo de las portadoras embarazadas ya que algunas pudieran tener valores del factor deficitario iguales al de una hemofilia leve. Es aconsejable que cualquier portadora embarazada, especialmente aquellas con factor menor al 40%, sean controladas por un equipo multidisciplinario durante el embarazo y el parto para asegurar un buen cuidado del binomio madre - hijo. Aproximadamente el 4% de los niños con hemofilia, presentan HIC en el período neonatal, cifra que justifica un control riguroso y dirigido.

Los niveles de Factor IX no aumentan en el embarazo a diferencia del factor VIII y von Willebrand, por esto es prudente medir estos últimos en la semana 32-34 del embarazo para asegurarse así un nivel adecuado de factores plasmáticos necesarios y sin riesgos hemorrágicos en una inyección epidural, episiotomía y cesárea.

Cuando los niveles son inferiores al 50% y más concretamente, menores al 30% del rango normal, puede utilizarse DDAVP o concentrados de Factor VIII en portadoras de Hemofilia A, y uso de liofilizado de Factor IX para portadoras de Hemofilia B. El nivel plasmático del factor a alcanzar no debe ser menor del 50%.

Siempre que sea posible, el género del feto debe ser determinado, para preparar a los padres y obstetras para la planificación del parto de un RN que potencialmente tiene hemofilia.

La vía del parto debe decidirse por criterios obstétricos y no por criterios hematológicos, teniendo presente que deben evitarse los fórceps en especial los medios y altos como también evitar los partos prolongados así como el uso de *vacuum*<sup>68</sup> **(Nivel de evidencia 3)**

Posterior al parto los niveles de Factor VIII disminuyen y se pueden presentar hemorragias durante el puerperio, más aún en aquellas que han necesitado terapia de sustitución durante el parto. Se recomienda monitorizar los niveles del Factor deficiente o al menos el TTPA posterior al parto. Dar de alta después de los 3 días y en caso de que se haya realizado una cesárea después de los 5 días.

El uso de DDAVP en portadoras estaría indicado sin inconveniente en el puerperio inmediato o tardío, sobre todo en aquellas portadoras con niveles bajos de FVIII. Su uso no se recomienda durante el embarazo. También puede ser utilizado el ácido tranéxico, y terapia de reemplazo, como tratamiento coadyuvante.

### Manejo del RN inmediato

Los RN con hemofilia tienen una alta frecuencia de HIC (3,5 a 10 %), que se estima un 40 a 80 % mayor que la de la población general. Este riesgo está relacionado con el tipo de parto, siendo más frecuente en el parto con forceps o *vacuum*.

Se debe realizar TAC/ultrasonido craneal en todos los RN con sospecha de hemofilia que hayan tenido parto prematuro o traumático (forceps o trabajo de parto prolongado y laborioso), o si hay signos clínicos sugerentes de HIC. (Ver Manejo HIC).

Para el diagnóstico de hemofilia, se recomienda tomar una muestra de cordón de la porción ligada al niño: tubo con citrato, centrifugar y congelar el plasma a -70°C. Enviar a estudio inicial del caso al centro de referencia nacional para diagnóstico de coagulopatías congénitas (red pública), u otro centro calificado.

Recordar que los niveles de FIX, al igual que el resto de los factores vitamina K dependientes, están por debajo de los valores normales hasta el sexto a noveno mes de vida. Por este motivo, exceptuando los pacientes con hemofilia B grave en los que el diagnóstico es claro desde el

momento del nacimiento, se deberá repetir la dosificación de FIX en todo el resto de los pacientes con sospecha de hemofilia B después del sexto mes de vida.

Se deben evitar las punciones intramusculares y venosas en los RN afectados de hemofilia o si se desconoce su estatus de coagulación. La vitamina K debe ser administrada por vía oral y las inmunizaciones deben ser colocadas por vía SC. La circuncisión debe ser postergada hasta que se conozca claramente el diagnóstico del RN y se pueda preparar para el procedimiento por el hematólogo.

El manejo posterior dependerá del resultado del estudio.

### Odontología y Máxilo Facial

#### **Generalidades y definición clínica**

El paciente hemofílico, a partir de los dos años, debe iniciar controles periódicos con odontólogo general, quien educará para la incorporación de hábitos de higiene bucodental. Los procedimientos invasivos y las exodoncias son la principal causa de uso de factores antihemofílicos en odontología.

Exámenes de rutina y limpiezas no profundas no requieren terapia de reemplazo.

- **Terapia de reemplazo**

Limpieza mayor o anestesia de bloqueo para obturaciones o tratamiento de conducto

**Dosis de Ataque:** Eleve el Factor a un 20- 30 %. Una sola dosis.

**Terapia Asociada:**

- Reposo
- Régimen Blando
- Ácido tranexámico<sup>17</sup>: 30-50mg/kg/día repartido en tres dosis por 5 a 7 días.

- **Terapia de reemplazo**

Extracciones dentales

**Dosis de Ataque:** Piezas temporales, elevar el factor a un 20- 30 %.  
Piezas definitivas aumentar factor al menos en 40%.  
Una sola dosis diaria y repetir a las 24 horas.

**Terapia Asociada:**

- Reposo
- Ácido tranexámico<sup>17</sup>: 30-50mg/kg/día repartido en tres dosis por 10 días.
- Sellante de fibrina.

- En la caída de los dientes temporales utilizar hielo y presión. Puede
- complementarse con un algodón embebido en ácido tranexámico, y/o oral en por dos a tres días. En casos excepcionales será necesario utilizar terapia de reemplazo.

## Cirugías

### **Procedimientos quirúrgicos mayores:**

1. Idealmente las cirugías si son mayores debieran realizarse en un centro de referencia para tratamiento del paciente que padece de hemofilia. El lugar donde se realicen estos tratamientos deben ser capaces de realizar estudio de inhibidores y medición del nivel del Factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía con la idea de disminuir riesgos y optimizar el consumo de los liofilizados de factores<sup>69,70</sup>. **(Nivel de evidencia 3)**
2. Previo a cualquier procedimiento invasivo y cirugía debe administrarse la infusión del factor. No es necesario administrarlo desde el día anterior, sino inmediatamente antes del procedimiento.
3. Para la hemofilia A y B se debe elevar el nivel calculado de Factor al 80 a 100% y mantener un nivel del Factor al menos en 50%, por lo menos durante los próximos 4 días.
4. Mantener un nivel apropiado de Factor durante 5 a 7 días para cirugías menores; de 10 a 14 días para cirugías mayores; y hasta de 6 semanas para procedimientos ortopédicos.

### **Procedimientos quirúrgicos menores:**

Se debe infundir Factor antes de realizar procedimientos diagnósticos invasivos, tales como punciones lumbares, determinación de gases arteriales y broncoscopía con lavado o biopsia.

## **Manejo Ortopédico de la Artropatía Avanzada**

La artropatía hemofílica se desarrolla generalmente en la segunda década de la vida y está determinada por la frecuencia de hemorragias articulares. El daño que la sangre provoca en los tejidos articulares determina: artritis progresiva con contractura de los tejidos blandos, atrofia muscular, deformidades angulares, fibrosis de la sinovial y de la cápsula.

Es común la pérdida de movilidad por contracturas en flexión que causan alteraciones funcionales importantes. El dolor acompaña esta sucesión de eventos llegando a provocar invalidez en una parte importante de los pacientes. La población más comprometida son aquellos pacientes con hemofilia grave y que no han estado sujetos a un régimen de profilaxis primaria ininterrumpida.

Derivación del paciente a un centro de mayor complejidad:

- Artropatía con dolor invalidante.

- Artropatía con alteración funcional que no le permite realizar sus actividades de la vida diaria.
- Hemartrosis a repetición que no cede con tratamiento adecuado.

El centro de derivación debe contar con equipo multidisciplinario que pueda ofrecer los recursos técnicos necesarios para las alternativas de tratamiento adecuadas a cada paciente.

Realizar los siguientes estudios, previo a derivación:

1. Radiografías: Para evaluación de ensanchamiento epifisiario, quistes, disminución de espacio articular, presencia de osteofitos, desviación de ejes de extremidades, compromiso óseo de pseudotumor. Con la radiografía podemos hacer la evaluación de compromiso según escala de Petterson y cols.<sup>71</sup> Ecografía, si está disponible.

Exámenes solicitados por los especialistas:

1. Ecografía: Evaluación y control de crecimiento sinovial.
2. Resonancia nuclear magnética, evaluación de sinovitis, crecimiento sinovial, daño de meniscos, quistes, compromiso de cartílago.
3. Tomografía axial computarizada: control de hematomas profundos pelvis), evaluación pre-operatoria quistes subcondriales.

### **Alternativas de tratamiento**

El objetivo del tratamiento es mitigar el dolor y mejorar función articular y las opciones de tratamiento dependerán del estado general del paciente, sus síntomas y los recursos disponibles. La fisioterapia sigue siendo el pilar fundamental de tratamiento y en muchos casos de gran utilidad para atrasar una resolución quirúrgica.

El manejo conservador considera el uso de yesos para corregir las deformidades y órtesis para articulaciones inestables dolorosas.

Si el manejo conservador no ha logrado mejorar la sintomatología del paciente se debe considerar una alternativa quirúrgica:

- Sinoviortésis
- Liberación extrarticular (artroscopía)
- Sinovectomía, resección de osteofitos, relleno de quistes
- Escisión cúpula radial
- Osteotomías correctoras
- Endoprótesis en casos graves que afecten una articulación importante como rodilla, hombro, cadera y tobillo.
- Artrodesis (tobillo).

### 3.6. Inmunizaciones en Hemofilia<sup>17</sup>

Los pacientes en edad pediátrica con hemofilia deben recibir las vacunaciones del Plan Nacional de Inmunizaciones.

Debe preferirse la vía subcutánea en todos ellos e idealmente utilizar vacunas con agujas de pequeño calibre como 23 ó menos. La vía intramuscular no debe utilizarse.

Aplicar una presión firme en el sitio de inyección SIN FRICCIÓN de mínimo 2 minutos de duración y hielo posterior en la zona recién vacunada.

El paciente debe ser informado respecto a la posibilidad de hematoma en el sitio de inyección.

La inmunización contra las hepatitis A y B es importante para todos los pacientes que padecen hemofilia debido al riesgo potencial de recibir productos hemoderivados infectados<sup>72</sup>.

Las personas con hemofilia VIH+ deben recibir vacunas anuales contra neumococo e influenza y no utilizar por ningún motivo vacunas con virus vivos (como la vacuna oral de polio y la de sarampión, paperas y rubéola).

Se debe evitar la administración de vacunas junto con concentrados de factor con el fin de minimizar aquellos elementos que pudieran estimular el sistema inmune y, por lo tanto, la posibilidad de que se generen anticuerpos inhibidores. Por este motivo, no se recomienda la administración de vacunas en el mismo día que el factor, sobre todo durante las primeras exposiciones<sup>73</sup>.

### 3.7. Tratamiento domiciliario

Recomendaciones	Grado de Recomendación
La vía del parto debe decidirse por criterios obstétricos y no por criterios hematológicos, teniendo presente que deben evitarse los fórceps en especial los medios y altos como también evitar los partos prolongados así como el uso de vacuum	C
Se recomienda realizar cirugías mayores en un centro de referencia para tratamiento del paciente que padece de hemofilia.	C
Se recomienda realizar estudio de inhibidores previo a cualquier cirugía y monitorización del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía	C

## 4. DESARROLLO DE LA GUÍA

La presente guía reemplaza a las Normas para el tratamiento de la Hemofilia del Programa Nacional de Hemostasia y Trombosis, subprograma de Hemofilia, del Ministerio de Salud.

### 4.1. Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

#### Grupo de trabajo 2007

Dra. María Cristina Escobar Fritzsche	Jefa Departamento Enfermedades No Transmisibles Ministerio de Salud (Coordinación Grupo de Trabajo)
Dr. Miguel Araujo	Asesor Metodológico Secretaría Técnica GES Ministerio de Salud
Dra. María Dolores Tohá Torm	Jefa Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud

#### Grupo de trabajo 2010

<b>Editoras</b>	
Dra. Verónica Soto Arellano	Hematóloga-pediatra Hospital Roberto del Río Asesor Técnico de la red asistencial en hemofilia
Dra. María Mercedes Morales	Hematólogo-Pediatra Coordinadora de la Comisión Asesora GES Hospital Roberto del Río
Dra. María Cristina Escobar Fritzsche	Jefa Departamento Enfermedades No Transmisibles Ministerio de Salud (Coordinación Grupo de Trabajo)
<b>Otros colaboradores</b>	
Dr. Felipe Espinoza Chacur	Hematólogo Pediatra Hospital San Borja Arriarán
Dra. Ana María Gray Hidalgo	Hematóloga Internista Hospital del Salvador
Dr. Álvaro Martínez	Traumatólogo Centro hospitalario San José

Dra. Esperanza Marzouka Butto	Hematóloga Pediatra Hospital L. Calvo Mackenna
Dra. Sandra Mellado Villa	Hematóloga Internista Hospital San José
Dr. Andrés Oyarzún	Traumatólogo Centro hospitalario San José
Klga. Ximena Sotomayor	Kinesióloga Hospital Roberto del Río
Dra. María Dolores Tohá Torm	Jefa Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud

### Grupo de trabajo 2013

Dra. Verónica Soto Arellano	Hematóloga-pediatra Hospital Roberto del Río Coordinadora GES hemofilia, Hospital Roberto del Río
Dra. Francisca Rodríguez Camus	Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud
Klga. Ximena Sotomayor	Kinesióloga Hospital Roberto del Río
Srta. Macarena Manríquez	Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud
Dra. Esperanza Marzouka Butto	Hematóloga Pediatra Hospital L. Calvo Mackenna
Dra. Ana Maria Gray Hidalgo	Hematóloga Internista Hospital del Salvador
Dra. Maria Mercedes Morales	Hematólogo-Pediatra Coordinadora de la Comisión Asesora GES Hospital Roberto del Río
Dra. María Dolores Tohá Torm	Jefa Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud

#### *Diseño y diagramación de la Guía*

*Lilian Madariaga*

*Secretaría Técnica GES*

*División de Prevención y Control de Enfermedades*

*Subsecretaría de Salud Pública*

*Ministerio de Salud*

## 4.2. Declaración de conflictos de interés

Los siguientes miembros del grupo han declarado poseer potenciales conflictos de interés respecto a los contenidos de la guía:

Dra. María Cristina Escobar Fritzsche, ha declarado ser socia accionista de la Fundación Médica San Cristobal y pariente de Director Médico de Telemedicina.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

## 4.3. Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica en tripdatabase entre los años 2010 a 2013 con el término "haemophilia". Los resultados de esta búsqueda fueron los siguientes:

País	Resultados	Guías excluidas	Guías seleccionadas
Nueva Zelanda	12	12	0
Canadá	1	1	0
Reino unido	36	33	3
USA	17	16	1
Otro	0	0	0

Las guías seleccionadas fueron las siguientes:

1. Collins et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). British Journal of Haematology, 2013,160,153-1
2. Chalmers et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. British Journal of Haematology 2011, 154, 208-215
3. Richards et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. British Journal of Haematology 2010, 149, 498-507
4. World Federation of Hemofilia. 2012. Guidelines for the management of Hemophilia. 2nd edition.

La calidad de estas guías fue evaluada con el instrumento AGREE II

La guía se apoyó en una revisión sistemática de la literatura en Bases de Datos como.- Cochrane, PubMed, Tripdatabase, Bireme y Springer.

Las palabras claves utilizadas principalmente fueron « Haemophilia» « prophylaxys» , «treatment» , «hemarthrosis» , «inhibitor» , «injury» , «life threatening» , «haemorrhage» , «attack dose» , « pseudotumor,» utilizando los booleanos « AND » , « OR » y « NOT» según correspondiera a la pregunta propuesta.

La búsqueda fue realizada desde la última fecha de actualización, en idiomas inglés y español.

Se seleccionaron los estudios que cumplían los requisitos y que fueran de a lo menos, adecuada calidad metodológica, valorando cada artículo con la guía CASPe.

#### **4.4. Formulación de las recomendaciones**

Las recomendaciones fueron formuladas mediante consenso simple del grupo de expertos, previa valoración crítica de cada artículo, mediante Guía CASPe, considerando el nivel de evidencia y calidad metodológica del estudio.

#### **4.5. Vigencia y actualización de la guía**

**Plazo estimado de vigencia:** 3 años desde la fecha de publicación.

Será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

## ANEXO 1. Definiciones

### **Dosis de Ataque**

Cantidad del factor deficiente que se administra al inicio del tratamiento en cada episodio hemorrágico.

Puede ser única, si su administración es en cantidad suficiente y oportuna, vale decir, tan pronto como aparecen los primeros signos de sangrado.

La dosis de ataque puede condicionar definitivamente el éxito de un tratamiento.

### **Dosis de Mantenición**

Son las dosis posteriores a las de ataque.

Es variable en tiempo y cantidad dependiendo de la gravedad de la hemofilia, de la precocidad del inicio del tratamiento y del tipo de lesión que se esté manejando.

### **Frecuencia de Administración**

Es la secuencia en el tiempo con que debe administrarse la terapia de reemplazo en su dosis de mantención de acuerdo, con el tipo de hemofilia, el tipo de lesión que se esté manejando y el producto que se esté utilizando.

### **Tratamiento a Demanda**

Es el aporte de Factor deficiente una vez el sangrado se ha iniciado.

### **Tratamiento a Demanda Precoz**

Es la dosis de ataque que puede ser única, al momento de los primeros síntomas de sangrado, antes de las cuatro primeras horas de evolución o inmediatamente después de ocurrido el trauma.

### **Tratamiento Profiláctico**

Administración de dosis programadas y a intervalos regulares en el tiempo con el objeto de mantener el Factor deficiente en un nivel plasmático alrededor de uno por ciento (1%) en los pacientes con hemofilia severa con objeto de prevenir sangrado.

### **Tratamiento Profiláctico Primario**

Es el aporte programado de Factores anti-hemofílicos, que comienza antes de que ocurra daño articular.

### **Tratamiento Profiláctico Secundario**

Es el aporte programado de Factores antihemofílicos en personas con hemofilia que ya han iniciado sangrados articulares repetidos, especialmente si ello ha ocurrido en una misma articulación (articulación diana).

**Terapia de Reemplazo** (Anexo 3)

Es la reposición del Factor deficiente. La magnitud y el tiempo de ésta dependerán de la gravedad del cuadro hemorrágico. Se usa tanto en niños como en adultos.

Están se dividen en.-

**Terapia Alternativa** (Anexo 4)

Es aquella que se administra como una opción diferente a la terapia convencional de reemplazo del factor de la coagulación deficitario o en conjunto con éste.

**Terapias Coadyuvantes** (Anexo 5)

Es aquella que se utiliza para favorecer y preservar el coágulo por tiempo mayor al fisiológico. Tiene el objeto de disminuir al máximo la terapia de reemplazo con factores antihemofílicos manteniendo idéntico efecto terapéutico y, por tanto dejar mayor disponibilidad de factores antihemofílicos para otros enfermos.

## ANEXO 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

**Tabla 1: Niveles de evidencia**

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Meta análisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.

**Tabla 2: Grados de recomendación**

Grado	Descripción
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado, sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

### ANEXO 3. Terapia de Reemplazo

Actualmente, la única terapia de reemplazo que se utiliza es el Factor antihemolítico (FAH), descrita a continuación.

Tanto el plasma como el crioprecipitado ya no son usados, sin embargo, se describen, por si en algún centro asistencial, no hubiera el de elección.

- Concentrados Liofilizados de Factores de Coagulación (Factor antihemofílico, FAH): Son la primera y mejor opción. Actualmente en el mercado internacional existen los liofilizados derivados del plasma de pool de donantes y los recombinantes.

Una característica importante de este tipo de tratamiento es la fácil y rápida administración, que se ve también favorecido por un cómodo transporte y almacenamiento. Estas cualidades han permitido tratamiento domiciliario de los pacientes, con la consiguiente mejora en la calidad de vida no sólo para el enfermo sino que para toda la familia, lo que ha llevado además a una disminución en el uso de ellos.

Estos productos deben ser manipulados por personal entrenado, incluido el enfermo y familia.

Los liofilizados derivados de plasma humano actualmente tienen un alto índice de seguridad biológica y cumplen rigurosamente los estándares de calidad disminuyendo la posibilidad de enfermedades transfusionales.

Los concentrados de FVIII derivado del plasma se obtienen mediante combinaciones de técnicas de precipitación, cromatografía de intercambio iónico, y cromatografía de afinidad. Según la concentración final de proteína, puede oscilar desde 1-50 UI/mg (pureza intermedia-alta) a 1.000-3.000 (ultra puro)

Los concentrados son, a su vez, sometidos a procesos de inactivación viral ya sea por calor, tratamiento con solvente/detergente- (S/D) o filtración. El tratamiento por calor desnaturaliza las proteínas y los ácidos nucleicos virales, lo que impide su replicación. El tratamiento con S/D destruye la membrana de los virus con cubierta lipídica, como son VIH, VHB y VHC, con lo que se elimina su capacidad infectiva. La mayor limitación del tratamiento con S/D es su incapacidad de inactivar virus carentes de cubierta lipídica, como son, el virus de la hepatitis A, hepatitis E y el parvovirus B19. La nanofiltración por otro lado posibilita la eliminación de los virus, incluidos los carentes de cubierta lipídica. Con el propósito de dar mayor seguridad, es deseable la incorporación de dos métodos distintos que se complementen entre sí (doble inactivación).

En el proceso de producción de concentrados de FIX también se utilizan técnicas de purificación como son la cromatografía de intercambio iónico y posteriormente de sefarosa. Después se realiza tratamiento con S/D (mediante una combinación de TNBP y polisorbato-80), se purifica de nuevo, (por cromatografía de metal quelante) y se somete a un segundo procedimiento de inactivación viral mediante nanofiltración.

Los liofilizados de Factor VIII en algunas de sus presentaciones tienen incluido factor Von Willebrand, por lo tanto, han sido de también utilidad para el tratamiento de esta enfermedad.

El envase de los concentrados liofilizados tiene especificado el tipo de Factor que contiene, presentación, potencia, fecha de expiración, lote, fabricante.

Los concentrados recombinantes son los producidos mediante cultivos de células animales, en las que se ha introducido el gen humano del factor y en la que el factor es posteriormente aislado, inactivado para virus y purificado. Los productos de primera generación que en un principio utilizaban proteínas animales y/o humanas en el medio del cultivo celular, o el añadido de albúmina como estabilizante proteico en el producto final, ya no se utilizan. Los de segunda generación no tienen albúmina como estabilizante ya que es reemplazada por sustancias no proteicas. Finalmente, los de tercera generación no contienen ningún tipo de proteína ni animal ni humana. Tales modificaciones aportan como avance significativo, la disminución del riesgo de transmisión de agentes infecciosos de origen humano o animal.

- Crioprecipitado: Alternativa en ausencia de liofilizado para tratar hemofilia A. Una unidad de crioprecipitado contiene de 80 a 100 U de factor VIII, una proporción similar de factor Von Willebrand, fibrinógeno (150 a 250 mg) y Factor XIII.
- Plasma Fresco Congelado: Último recurso, pero factible de utilizar en hemofilia A y B si no hay liofilizados. Contiene todos los factores de coagulación, junto con los anticoagulantes naturales. En teoría cada ml equivale a una unidad de factor de coagulación.

## ANEXO 4. Terapia Alternativa

### 1. Desmopresina (DDAVP)

Es un análogo sintético de la vasopresina. Aumenta tres a cinco veces los niveles plasmáticos de Factor VIII y Factor von Willebrand, con un rango de 1,5 a 20 veces, secretándolo desde los sitios de depósito.

**Indicaciones:** Se usa ampliamente en personas con hemofilia tipo A variedad leve, en portadoras sintomáticas de hemofilia A y en Enfermedad de von Willebrand tipo I.

Se recomienda antes de usarla, realizar una prueba de respuesta, "Prueba de DDAVP", la que confirma el aumento esperado del Factor deficiente. Esta prueba consiste en la toma de una muestra basal para la cuantificación del Factor VIII. Se infunde luego DDAVP en dosis de 0,3 microgramos / kg diluida en 50 a 100 ml de suero fisiológico. Se infunde por vía EV lento en 30 minutos.

A la hora, se toma una segunda muestra para cuantificar la respuesta.

Existen pacientes en los cuales tras su administración no muestran aumento de Factor y por tanto, se les denomina "no respondedores". Otra manera indirecta de medir respuesta, no ideal, es medir la corrección de TTPA cuando éste se presenta alargado pre y post administración.

**Dosis:** 0,3 - 04 ug/kg c/24 hrs. La dosis a administrar debe diluirse en 50 a 100 ml de suero fisiológico y ser infundida entre veinte a treinta minutos para evitar reacciones adversas. Su efecto dura entre ocho y diez horas.

**Frecuencia de administración:** Cada veinticuatro horas por 1 vez al día. Se recomienda evaluar respuesta si se desea utilizar por más de tres días seguidos, por riesgo de taquifilaxis.

**Contraindicaciones:** Pacientes con angina inestable, insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión arterial, insuficiencia renal, Enfermedad de von Willebrand tipo IIB y en menores de dos años.

**Efectos colaterales:** Generalmente son leves y de resolución espontánea. Cefalea, taquicardia, fatiga, náuseas, dolor abdominal, congestión nasal, rubicundez facial. Estos síntomas se atenúan disminuyendo la velocidad de la infusión. Habitualmente no es necesario suspender la administración.

En enfermos sin patologías asociadas son poco comunes la retención de agua y las convulsiones por intoxicación acuosa.

El uso repetido, tiene riesgo de producir taquifilaxis con la consiguiente pérdida de efectividad.

## ANEXO 5. Terapias Coadyuvantes

### 1. Antifibrinolíticos

La droga se une en forma reversible al plasminógeno y bloquea el sitio de unión del plasminógeno a la fibrina y la activación del plasminógeno a plasmina.

#### **Fármaco**

Ácido tranexámico.

#### **Presentación**

Cápsulas 250 mg.

Comprimidos 500 mg.

Ampollas inyectables 1.000 mg.

#### **Vía de administración**

Oral, intravenosa, tópica (en mucosas se puede utilizar la presentación en ampolla)

#### **Dosis**

Oral o intravenosa 30 a 50 mg / kg / día.

#### **Tiempo de administración**

Entre 5 y 10 días

#### **Indicaciones**

Epistaxis, gingivorragias, **hematurias bajas demostradas**, procedimientos diagnósticos cruentos o invasivos e intervenciones quirúrgicas y dentales. No debe administrarse en conjunto con complejo protrombínico activado.

#### **Contraindicaciones**

Absolutamente contraindicada en **HEMATURIA ALTA**.

### 2. Sellantes de Fibrina

Los sellantes de fibrina son derivados sanguíneos y agentes farmacológicos. Su uso ha aumentado recientemente como un medio de mejorar la hemostasia quirúrgica y prevenir las transfusiones alogénicas y su uso específico es como adyuvante de la hemostasia y como tejido adhesivo.

Los sellantes de fibrina combinan una fuente de fibrinógeno con Factor XIII y forman coágulo cuando se agrega trombina en presencia de calcio constituyendo una recapitulación de los mecanismos de coagulación normal.

### 3. Analgesia para el Manejo del Dolor Agudo

- Se recomienda el uso de paracetamol, dipirona, tramadol, clonixinato de lisina y derivados Cox-2.
- Se recomienda no usar antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como el ketoprofeno,
- Naproxeno, diclofenaco, Ibuprofeno y derivados, ya que al inhibir la función plaquetaria potencian el sangrado.
- Si el dolor es muy intenso en el post-operatorio y no remite, utilizar bloqueos regionales y excepcionalmente opioides.
- Está contraindicado el uso de ácido acetil salicílico o cualquiera de sus derivados.

### 4. Glucosamina

No hay evidencia publicada sobre su utilidad. Su uso está determinado según la experiencia de cada centro asistencial.

## **ANEXO 6. Accesos Venosos**

Se recomiendan agujas mariposa de calibre 23 ó 25.

Después de la punción venosa, aplique presión con uno o dos dedos durante tres a cinco minutos. Nunca puncionar vena yugular (cuello) en niños.

El uso de catéteres venosos centrales no es recomendable en los pacientes hemofílicos ya que tienen una alta incidencia de infecciones así como también obstrucciones del lumen, posibilidades de trombosis, ruptura e introducción del resto del catéter en el torrente sanguíneo.

**ANEXO 7. Glosario de Términos**

AINES	Antiinflamatorios no esteroidales
AVD	Actividades de la vida diaria
CPA	Complejo protrombínico activado
DDAVP	Desmopresina
EV	Endovenoso
FAH	Factor Anti Hemofílico
rFVIIa	Factor VII recombinante activado
FVW	Factor Von Willebrand
HIC	Hemorragia intracraneal
IT	Inmunotolerancia
RN	Recién nacido
TP	Tiempo de protrombina
TTPK o TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
UB	Unidades Bethesda

## Referencias Seleccionadas

1. Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003429.
2. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Systematic Review.* 2011. The Cochrane Collaboration.
3. Panicker J, Warriar I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia.* 2003 May;9(3):272-8.
4. Fischer K, Van Den Berg M. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia.* 2003 Jul;9(4):376-81.
5. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T; for the European haemophilia economics study group. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia.* 2002 Jan;8(1):44-50.
6. Steen Carlsson K, Höjgård S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, Lindgren A, Berntorp E, Lindgren B. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia.* 2003 Sep;9(5):555-66.
7. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, De Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg HM. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia.* 2002 Nov;8(6):745-52.
8. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia.* 2001 Sep;7(5):446-52.
9. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia.* 1998 Jul;4(4):413-7.
10. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg M. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002 Apr 1;99(7):2337-41.
11. Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, Nieuwenhuis HK. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(3):561-5.
12. Gringeri A, von Mackensen S, Aurswald G, et al; Haemo-QoL Study. Health status and health related quality of life of children with haemophilia from six West European countries. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 1):26-33

13. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999 Jun;105(4):1109-13.
14. Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettingshausen C, Pons S, Dzinaj T, Weimer C, Kornhuber B, Kreuz W. Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol.* 1998 Oct;77(4):171-4.
15. Feldman B, Rivard G, Israels S et al. Final results from the Canadian hemophilia dose escalation prophylaxis trial. *J Thromb Haemost* 2003; 1(Suppl. 1): Abstract 219.
16. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, van den Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol.* 2005 Jul;130(1):107-12.
17. World Federation of Hemophilia. 2012. Guidelines for the management of Hemophilia. 2nd edition.
18. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1987 Nov 20;99(22):773-7. [Home treatment in hemophilia] [Article in German] Pabinger I, Niessner H, Korninger C, Nowotny C, Stain M, Kyrle PA, Lechner K.
19. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am. J. Hematol.* 1994 Oct;47(2):113-7.
20. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C; Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006;12(1):82-6.
21. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84
22. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010;16(4):625-31.
23. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
24. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, Van Thiel DH. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985;88(2):515-22.
25. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
26. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
27. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983;5(2):157-63.
28. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14:823-7.

29. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the SPIRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
30. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.
31. Rodríguez-Merchán EC, Villar A, Orbe A, Magallón M. *Rev Clin Esp.* 1994 Jun;194(6):480-2. [Intra-articular methylprednisolone therapy in chronic hemophilic synovitis of the knee] [Article in Spanish]
32. Fernández-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, López J, Aoun R. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997 Oct;(343):25-9. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia.
33. Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J. *Am. J. Hematol.* 1988 Jan;27(1):26-9. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy.
34. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surgery* 1983;65-B(1):19-23.
35. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(6):926-31.
36. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia clinical features and treatment. *J Bone Joint Surgery* 1987;69-B(1):100-102.
37. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders- -experience from one centre. *Haemophilia* 2003;9(6):721-6.
38. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005;11(5):463-7.
39. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(328):19-24.
40. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
41. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009; 15:253-60.
42. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995; 19:255-60.
43. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976; 33: 81-90.
44. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S et al., Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1228-36.
45. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44.
46. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N et al Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia -a global perspective. *Haemophilia* 2010;16(Suppl. 5): 136-45.

47. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15: 43-54.
48. Astemarck, J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66
49. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35
50. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
51. Meijer P, Verbruggen B. The betweenlaboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 786-93.
52. Verbruggen B, van Heerde WL, Larosvan Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 752-9.
53. Charles R. M. Hay, S. Brown, P. W. Collins, D. M. Keeling and R. Liesner. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. *British Journal of Haematology*. 2006;133, 591-605
54. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Systematic Review. 2011. The Cochrane Collaboration
55. Ingerslev J. Efficacy and safety of Recombinant Factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:425-32.
56. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010; 150: 515-28.
57. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl. 1): 1-22.
58. Berntorp E, et al. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease A Systematic Review. May 2011. Swedish Council on Health Technology Assessment.
59. Harris S, Boggio LN. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. *Haemophilia*. 2006 May;12(3):237-40.
60. Hilberg T, Herbsleb M, Puta C, Gabriel HH, Schramm W. Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. *Haemophilia*. 2003 Jan;9(1):86-93.
61. Santavirta N, Solovieva S, Helkama O, Lehto S, Konttinen YT, Santavirta S. Musculoskeletal pain and functional ability in haemophilia A and B. Physiotherapy and rehabilitation in haemophilia patients. *Rheumatol Int*. 2001 Sep;21(1):15-9.
62. Greene WB, Strickler EM. A modified isokinetic strengthening program for patients with severe hemophilia. *Dev Med Child Neurol*. 1983 Apr;25(2):189-96.

63. Heijnen L, de Kleijn P. Physiotherapy for the treatment of articular contractures in haemophilia. *Haemophilia*. 1999 Mar;5 Suppl 1:16-9
64. Ravanbod R., Turkaman G., Baghaipoor M. R., NAD'Ali F. Effect of ergometric exercise on factor VIII coagulant activity in patients with mild and moderate hemophilia *A Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1 Supplement 1 July: abstract number CD026.
65. R TIKTINSKY, B FALK, M HEIM, U MARTINOVITZ (2002) The effect of resistance training on the frequency of bleeding in haemophilia patients: a pilot study *Haemophilia* 8 (1), 22-27.
66. Roche PA, Gijssbers K, Belch JJ, Forbes CD. Modification of haemophiliac haemorrhage pain by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Pain*. 1985 Jan;21(1):43-8.
67. D. STEPHENSEN. (2005) Rehabilitation of patients with haemophilia after orthopaedic surgery: a case study. *Haemophilia* 11:s1, 26-29
68. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008; 14: 56-64.
69. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000; 110: 715-20.
70. Hermans C, Altisent C, Batorova A et al. European Haemophilia Therapy Standardisation oard. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15: 639-58.
71. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM, A radiologic classification of hemophilic arthropaty. *Clin Orthop* 1980;149:153-159.
72. Circular B511/16, 30.03.2009: Vigilancia Epidemiológica y Medidas de Control de la Hepatitis B (CIE 10: B16; B18.0-B18.1) y Hepatitis C (CIE 10: B17.1;B18.2)
73. Paisley S et al. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia*. 2003; 9:405-17.