



FMH

50

AÑOS MEJORANDO EL
TRATAMIENTO PARA TODOS

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
Fédération mondiale de l'hémophilie
World Federation of Hemophilia

GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

2^{da} edición

Estas guías fueron publicadas originalmente por Blackwell Publishing en *Haemophilia*: Epub 6 JUL 2012.
DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x y se reimprimen con su autorización.

© Blackwell Publishing Ltd., 2012

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro, con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reproducir o traducir esta publicación, comuníquese con el Departamento de Comunicación (Communications Department) a la dirección indicada más abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página de Internet de la Federación Mundial de Hemofilia: www.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a la FMH a la siguiente dirección:

World Federation of Hemophilia
1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1010
Montréal, Québec
H3G 1T7 Canada
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
www.wfh.org

GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

2^{da} edición

Elaboradas por el Grupo de Trabajo sobre Guías de Tratamiento, en representación de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)

Dr. Alok Srivastava (Presidente)

Departamento de Hematología del Christian Medical College, Vellore, Tamil Nadu, India

Dra. Eveline P. Mauser-Bunschoten

Van Creveldklinik y Departamento de Hematología de la University Medical Center Utrecht Utrecht, Países Bajos

Dr. Nigel S. Key

Departamento de Medicina de la University of North Carolina, Chapel Hill, NC, EE.UU.

Dr. Steve Kitchen

Centro de Atención de Hemofilia y Trombosis de Sheffield, Royal Hallamshire Hospital Sheffield, Reino Unido

Dr. Adolfo Llinás

Departamento de Ortopedia y Traumatología de la Fundación Santa Fe, Hospital Universitario Fundación Cosme y Damián, Universidad de los Andes y Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Dr. Christopher A. Ludlam

Centro de Atención Integral de Hemofilia y Trombosis, Royal Infirmary, Edimburgo, Reino Unido

Kathy Mulder

Clínica de Atención de Trastornos de la Coagulación, Health Sciences Center, Winnipeg, Manitoba, Canadá

Dr. Man-Chiu Poon

Departamentos de Medicina, Pediatría y Oncología y Programa de Atención Integral de Trastornos Poco Comunes de la Sangre y de la Coagulación de Southern Alberta de la University of Calgary, Foothills Hospital y de Calgary Health Region, Calgary, Alberta, Canadá

Dra. Alison Street

Departamento de Hematología de Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

Agradecimientos

La búsqueda de bibliografía y la clasificación de la evidencia se llevaron a cabo en colaboración con una agencia profesional contratada a tales efectos. Por otra parte, en vista de que muchas de las recomendaciones están basadas en la opinión de expertos, se distribuyó una versión borrador de las presentes guías entre varias personas relacionadas con la atención de la hemofilia pero que no forman parte del grupo redactor. Los autores agradecen a todos aquellos que aportaron sus comentarios detallados. Por último, quisiéramos agradecer el esfuerzo extraordinario que hicieron el personal de la FMH, Jennifer Laliberté y también Elizabeth Myles, para concretar este trabajo. La FMH agradece a la Dra. Adolfina Bergés por revisar esta traducción.

Descargo de responsabilidad

La Federación Mundial de Hemofilia no apoya productos de tratamiento ni fabricantes en particular. Cualquier referencia al nombre de un producto no constituye un endoso por parte de la FMH. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente y se reconocen nuevos efectos secundarios. El objetivo de estas guías es ayudar a desarrollar normas de cuidado básicas para el tratamiento de la hemofilia y no reemplazan el consejo de un asesor médico ni la información incluida en el instructivo de un producto. Cualquier tratamiento debe ser diseñado de acuerdo con las necesidades del paciente y los recursos disponibles.

ÍNDICE

Resumen e introducción	6	2.2	Consejo / pruebas genéticas y diagnóstico prenatal	22
1. Cuidados generales y tratamiento de la hemofilia	7	2.3	Partos en los que se sabe o se sospecha que el bebé padece hemofilia.....	22
1.1 ¿Qué es la hemofilia?.....	7	2.4	Inmunizaciones	23
<i>Manifestación de hemorragias</i>	7	2.5	Aspectos psicosociales.....	23
1.2 Principios del cuidado.....	8	2.6	Sexualidad	23
1.3 Atención integral.....	9	2.7	Personas de edad avanzada con hemofilia..	24
<i>Equipo de atención integral</i>	10	<i>Osteoporosis</i>	24	
<i>Funciones de un programa de atención integral</i>	11	<i>Obesidad</i>	24	
1.4 Estado físico y práctica de actividades.....	11	<i>Hipertensión</i>	24	
1.5 Tratamiento coadyuvante.....	12	<i>Diabetes Mellitus (DM)</i>	24	
1.6 Terapia de reemplazo de factor profiláctico.....	12	<i>Hipercolesterolemia</i>	25	
<i>Administración y plan de aplicación de dosis</i>	13	<i>Enfermedades cardiovasculares</i>	25	
1.7 Terapia en casa.....	14	<i>Impacto psicosocial</i>	25	
1.8 Control del estado de salud y evaluación de los resultados.....	14	2.8	La enfermedad de von Willebrand y otros trastornos de la coagulación poco comunes.....	25
1.9 Manejo del dolor	15	Referencias	26	
<i>Dolor provocado por el acceso venoso</i>	15	3. Diagnóstico de laboratorio	29	
<i>Dolor provocado por una hemorragia articular o muscular</i>	15	3.1	Conocimientos y experiencia en pruebas de coagulación de laboratorio	29
<i>Dolor post-operatorio</i>	16	<i>Principios de diagnóstico</i>	29	
<i>Dolor provocado por artropatía hemofílica crónica</i>	16	<i>Aspectos técnicos</i>	29	
1.10 Procedimientos quirúrgicos e invasivos.....	16	<i>Personal capacitado</i>	32	
1.11 Cuidados y tratamientos dentales	17	3.2	Uso de equipos y reactivos adecuados	33
Referencias	18	<i>Equipo</i>	33	
2. Aspectos especiales del tratamiento	21	<i>Reactivos</i>	34	
2.1 Portadoras.....	21	3.3	Garantía de calidad.....	34
		<i>Control interno de calidad (CIC)</i>	34	
		<i>Valoración externa de la calidad</i>	34	
		Referencias	35	

4. Agentes hemostáticos	37	<i>Artropatía hemofílica crónica</i>	56
4.1 Concentrados de factor de coagulación.....	37	<i>Principios de fisioterapia/medicina física en hemofilia</i>	57
<i>Elección de productos</i>	37	<i>Pseudotumores</i>	58
<i>Concentrados de FVIII</i>	38	<i>Fracturas</i>	58
<i>Concentrados de FIX</i>	39	<i>Principios de cirugía ortopédica en hemofilia</i>	58
4.2 Otros productos de plasma.....	40	6.2 Inhibidores.....	59
<i>Plasma fresco congelado (PFC)</i>	40	<i>Manejo de hemorragias</i>	60
<i>Crioprecipitado</i>	41	<i>Reacciones alérgicas en pacientes con hemofilia B</i>	61
4.3 Otras opciones farmacológicas.....	41	<i>Inducción de la tolerancia inmune</i>	61
<i>Desmopresina (DDAVP)</i>	41	<i>Pacientes que cambian a nuevos concentrados</i>	61
<i>Ácido tranexámico</i>	42	6.3 Infecciones transmitidas a través de las transfusiones y otras complicaciones relacionadas con las infecciones.....	62
<i>Ácido épsilon aminocaproico</i>	43	<i>Principios del manejo de infecciones por VIH en hemofilia</i>	62
Referencias.....	44	<i>Principios del manejo de infecciones por VHC en hemofilia</i>	62
5. Tratamiento de hemorragias específicas	47	<i>Principios del manejo de infecciones por VHB en hemofilia</i>	63
5.1 Hemorragia articular (hemartrosis).....	47	<i>Principios del manejo de infecciones bacterianas en hemofilia</i>	63
<i>Artrocentesis</i>	48	Referencias.....	63
5.2 Hemorragia muscular.....	49	7. Nivel plasmático de factor y duración de la administración	69
<i>Hemorragia en el iliopsoas</i>	50	7.1 Elección de protocolos de terapia de reemplazo de factor.....	69
5.3 Hemorragia en el sistema nervioso central/traumatismo craneal.....	50	Referencias.....	73
5.4 Hemorragia en cuello y garganta.....	51	APÉNDICE I	
5.5 Hemorragia gastrointestinal (GI) aguda.....	51	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) Niveles de evidencia 2011.....	74
5.6 Hemorragia abdominal aguda.....	51		
5.7 Hemorragia oftalmológica.....	51		
5.8 Hemorragia renal.....	52		
5.9 Hemorragia oral.....	52		
5.10 Epistaxis.....	52		
5.11 Hemorragia en tejidos blandos.....	53		
5.12 Laceraciones y abrasiones.....	53		
Referencias.....	53		
6. Complicaciones de la hemofilia	55		
6.1 Complicaciones musculo-esqueléticas.....	55		
<i>Sinovitis</i>	55		
<i>Sinovectomía</i>	56		

CUADROS Y FIGURA

Cuadro 1-1: Relación entre la gravedad de las hemorragias y el nivel del factor de coagulación	8
Cuadro 1-2: Localización de las hemorragias en pacientes con hemofilia	8
Cuadro 1-3: Incidencia aproximada de las hemorragias según localización	8
Cuadro 1-4: Definiciones de los protocolos de terapia de reemplazo de factor	13
Cuadro 1-5: Estrategias para el manejo del dolor en pacientes con hemofilia.....	15
Cuadro 1-6: Definición de adecuación de la hemostasis en los procedimientos quirúrgicos	17
Cuadro 3-1: Interpretación de los resultados de las pruebas de rastreo.....	31
Cuadro 5-1: Definición de las respuestas al tratamiento de hemartrosis aguda	48
Cuadro 7-1: Recomendaciones de nivel pico de factor de plasma y duración de la administración (cuando no hay una considerable restricción de recursos)	71
Cuadro 7-2: Recomendaciones de nivel pico de factor de plasma y duración de la administración (cuando hay una considerable restricción de recursos).....	72
Figura 7-1: Estrategias para el reemplazo de factor de coagulación en diferentes edades y su impacto en los resultados.....	69

Resumen

La hemofilia es un trastorno poco común, complejo de diagnosticar y tratar. Las presentes guías formuladas sobre la base de la evidencia ofrecen recomendaciones prácticas sobre el diagnóstico y el tratamiento general de la hemofilia, así como sobre el manejo de complicaciones que incluyen problemas músculo-esqueléticos, inhibidores e infecciones transmitidas por transfusiones. Con la compilación de estas guías, la Federación Mundial de

Hemofilia pretende colaborar con los proveedores de atención médica que deseen iniciar y/o continuar con la implementación de programas de atención de la hemofilia, fomentar la uniformidad de prácticas en todo el mundo y estimular la realización de los estudios apropiados en los casos en que las recomendaciones carezcan de suficiente evidencia adecuada.

Introducción

La primera edición de las guías publicada en el año 2005 por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), logró convertirse en un documento útil para aquellos que buscaban información básica sobre el tratamiento integral de la hemofilia. La necesidad de la revisión surgió a partir de varios motivos. El más importante fue incorporar la mejor evidencia disponible sobre la que se basan las recomendaciones. Existen datos recientes de muy buena calidad provenientes de estudios controlados aleatorios que establecen la eficacia y superioridad del tratamiento de reemplazo profiláctico de factor sobre el tratamiento episódico, aunque las dosis y el plan de dosificación óptimos para lograr la profilaxis todavía son objeto de investigación. Por otra parte, se reconoce la necesidad de contar con una mejor evaluación de los resultados de la atención de la hemofilia, lo que se logrará mediante el uso de instrumentos clínico-métricos de nuevo desarrollo, validados y nuevos, específicos para la enfermedad. La presente revisión aborda estos temas y presenta una actualización de todas las secciones.

Estas guías incluyen varias recomendaciones sobre el manejo clínico de las personas con hemofilia (las definiciones de prácticas se destacan en **negrita**). Tales definiciones cuentan con el respaldo de la mejor evidencia disponible en la literatura que se clasificó según los niveles de evidencia de 2011 elaborados por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*) (consulte el Apéndice I). Dentro de lo posible, también se incluyó la bibliografía de las recomendaciones que no forman parte de la selección de las definiciones de prácticas, dicha bibliografía no fue calificada.

Una pregunta que surge con frecuencia durante la elaboración de un documento de guías como éste es si podría ser de aplicación universal en vista de la diversidad

de servicios de salud y sistemas económicos que existen en el mundo. En nuestra opinión, los principios de tratamiento de la hemofilia son los mismos para todo el mundo. Las diferencias se encuentran principalmente en las dosis de los concentrados de factor de coagulación (CFC) empleados para tratar o prevenir las hemorragias, debido a que el costo de los productos para la terapia de reemplazo representa el mayor gasto dentro de los programas de atención de la hemofilia. Teniendo presente esta realidad, estas guías continúan incluyendo dos series de recomendaciones de dosis para la terapia de reemplazo con CFC con base al material publicado y a las prácticas de los principales centros de atención de todo el mundo. No obstante, debe tenerse en cuenta que las dosis más bajas recomendadas podrían no lograr los mejores resultados posibles y deberán tomarse como punto de partida para la atención que se dé en situaciones de recursos limitados, con el objetivo de llegar de manera gradual a las dosis óptimas, basado en la información publicada y una mayor disponibilidad de CFC.

Una de las razones por las que la primera edición de las guías tuvo amplia aceptación fue su formato de fácil lectura. Si bien incorporamos más contenido y ampliamos el alcance del documento, procuramos mantener el mismo formato. Esperamos que siga resultando útil para aquellos que deseen implementar o continuar los programas de atención de la hemofilia. Asimismo, esperamos que la exhaustiva revisión que hicimos del material publicado y el amplio consenso que sirvió para determinar las definiciones de prácticas, fomenten la uniformidad del manejo en todo el mundo. Más importante aún, esperamos que este documento promueva la realización de los estudios correspondientes en los casos en que las recomendaciones de prácticas carezcan de evidencia adecuada.

1 CUIDADOS GENERALES Y TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

1.1 ¿Qué es la hemofilia?

1. La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (en el caso de la hemofilia A) o del factor IX (FIX) (en el caso de la hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación.
2. La hemofilia tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos.
3. Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la FMH cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos [1].
4. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia.
5. Por lo general, la hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno. No obstante, los genes del *F8* como del *F9* son proclives a nuevas mutaciones, y 1/3 de los casos surgen como consecuencia de mutaciones espontáneas cuando no existen antecedentes familiares.
6. Es fundamental contar con un diagnóstico preciso de hemofilia para poder elaborar un plan de tratamiento adecuado. Puede considerarse la posibilidad de padecer hemofilia en casos de pacientes con antecedentes de:
 - propensión a la aparición de hematomas durante la primera infancia;
 - hemorragias “espontáneas” (hemorragias sin razón aparente o conocida), en especial en las articulaciones, músculos y tejidos blandos;
 - hemorragia excesiva posterior a un traumatismo o una cirugía.
7. Alrededor de dos tercios de los pacientes presentan antecedentes familiares de hemorragias.
8. El diagnóstico definitivo dependerá de la cuantificación del factor para demostrar la deficiencia de FVIII o FIX.

Manifestación de hemorragias

1. El fenotipo característico de la hemofilia es la tendencia a las hemorragias.
2. Si bien las hemorragias se presentan generalmente desde el inicio de la vida, algunos niños con hemofilia severa podrían no presentar síntomas hemorrágicos hasta que empiezan a caminar o correr.
3. Los pacientes con hemofilia leve podrían no presentar hemorragias excesivas sino en caso de algún traumatismo o cirugía.
4. La gravedad de las hemorragias por hemofilia por lo general guarda relación con el nivel del factor de coagulación, tal como se indica en el cuadro 1-1.
5. La mayor parte de las hemorragias son internas, es decir que se producen dentro de las articulaciones o los músculos (consulte el cuadro 1-2 y cuadro 1-3).
6. Algunas hemorragias pueden poner en riesgo la vida y requieren un tratamiento inmediato (consulte el Capítulo 5).

CUADRO 1-1: RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DE LAS HEMORRAGIAS Y EL NIVEL DEL FACTOR DE COAGULACIÓN [62]

GRAVEDAD	NIVEL DE FACTOR DE COAGULACIÓN	EPISODIOS HEMORRÁGICOS
Severa	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) o < 1 % del valor normal	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.
Moderada	1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) o 1 a 5% del valor normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o 5 a <40% del valor normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.

CUADRO 1-2: LOCALIZACIÓN DE LAS HEMORRAGIAS EN PACIENTES CON HEMOFILIA [63]

Graves	articulaciones (hemartrosis)
	músculos, en especial en los compartimientos profundos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo)
	mucosas de la boca, encías, nariz y tracto genitourinario
Que ponen en riesgo la vida	intracraneal
	cuello/garganta
	gastrointestinal

CUADRO 1-3: INCIDENCIA APROXIMADA DE LAS HEMORRAGIAS SEGÚN LOCALIZACIÓN

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA	INCIDENCIA APROXIMADA
Hemartrosis <ul style="list-style-type: none"> ▪ más frecuente en de las articulaciones en bisagra: tobillos, rodillas y codos ▪ menos frecuente en las articulaciones esféricas: hombros, muñecas, cadera 	70% a 80%
Músculos	10% a 20%
Otras hemorragias importantes	5% a 10%
Sistema nervioso central (SNC)	<5%

1.2 Principios del cuidado

1. El cuidado debe orientarse principalmente a prevenir y tratar las hemorragias con el factor de coagulación deficiente.
2. Siempre que sea posible, la deficiencia específica de factor debe tratarse con el concentrado del factor específico.
3. El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es el que puede ofrecer un centro de atención integral (consulte el apartado 'Atención integral' en la página 9).
4. **Las hemorragias agudas deben tratarse cuanto antes, preferentemente, dentro de las 2 horas de haberse producido. Ante la duda, aplique el tratamiento. (Nivel 4) [2]**
5. Los pacientes suelen reconocer los primeros síntomas de las hemorragias, incluso antes de que se manifiesten los signos físicos; con frecuencia tienen una sensación de cosquilleo o "aura".
6. Durante un episodio hemorrágico agudo, debe realizarse una evaluación a fin de determinar el lugar de la hemorragia, de no resultar evidente clínicamente, y debe administrarse el factor de coagulación correspondiente.
7. En episodios hemorrágicos graves que podrían poner en peligro la vida, en especial en cabeza, cuello, tórax y tracto gastrointestinal, el tratamiento con factor debe iniciarse de inmediato, aun antes de completar la evaluación de diagnóstico.
8. **Para facilitar la aplicación del tratamiento que corresponda en situaciones de emergencia, todos los pacientes deben llevar consigo una identificación a la que se acceda fácilmente que indique el diagnóstico, la gravedad del trastorno de la coagulación, el estado de los inhibidores, el tipo de producto usado para el tratamiento, la dosis inicial para el tratamiento de hemorragias graves, moderadas y leves y los datos para comunicarse con el médico o clínica que los atiende. (Nivel 5) [3]**
9. **La administración de desmopresina (DDAVP) puede elevar el nivel de FVIII a valores suficientes (de 3 a 6 veces los valores basales) para controlar las hemorragias en los pacientes con hemofilia A leve, y hasta moderada. Se recomienda realizar la prueba para valorar la respuesta a la DDAVP en cada paciente. (Nivel 3) [4-6]**

10. Las venas deben tratarse con cuidado, ya que constituyen las líneas vitales de una persona con hemofilia. Para ello:
 - Se recomienda usar agujas tipo mariposa de calibre 23 o 25.
 - Nunca corte una vena, excepto en caso de emergencia.
 - Después de una punción venosa, aplique presión de 3 a 5 minutos. Evite el uso de dispositivos de acceso venoso, siempre que sea posible, aunque puede ser necesario en algunos niños.
11. Las terapias coadyuvantes pueden utilizarse para controlar las hemorragias, en especial ante la falta de concentrados de factor de coagulación, ya que pueden reducir la necesidad de los mismos (consulte el apartado 'Tratamiento coadyuvante' de la página 12).
12. Si la hemorragia no cesa a pesar del tratamiento adecuado, deberá medirse el nivel del factor de coagulación y realizarse una prueba de inhibidores, si dicho nivel fuera extremadamente bajo (consulte el apartado 'Pruebas de inhibidores', en la página 32 e 'Inhibidores', en la página 59).
13. Para la prevención de hemorragias puede recurrirse al reemplazo profiláctico de factor (consulte el apartado 'Terapia de reemplazo profiláctico de factor', en la página 12).
14. La terapia en casa puede emplearse para tratar episodios hemorrágicos leves a moderados (consulte el apartado 'Terapia en casa', en la página 14).
15. Debe fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras actividades que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación y el mejoramiento del estado físico (consulte el apartado 'Estado físico y práctica de actividades', en la página 11).
16. Los pacientes deben evitar aquellas actividades en las que podrían producirse traumatismos (consulte el apartado 'Estado físico y práctica de actividades', en la página 11).
17. Tanto los controles frecuentes del estado de salud como la evaluación de los resultados constituyen una parte esencial del cuidado (consulte el apartado 'Control del estado de salud y evaluación de los resultados', en la página 14).
18. Debe evitarse el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria, particularmente el ácido acetilsalicílico (AAS) y las drogas anti-inflamatorias no esteroides (AINE), excepto ciertos inhibidores COX-2. El uso de analgésicos como paracetamol o acetaminofén es una alternativa segura (consulte el apartado 'Manejo del dolor', en la página 15).
19. Deben elevarse los niveles de factor a los valores adecuados antes de someterse a cualquier procedimiento invasivo (consulte el apartado 'Procedimientos quirúrgicos e invasivos', en la página 16).
20. Es fundamental mantener una buena salud oral para prevenir las enfermedades periodontales y caries, que predisponen al sangrado de encías (consulte el apartado 'Cuidados y tratamientos dentales' en la página 17).

1.3 Atención integral

1. **La atención integral fomenta la salud física y psicosocial y la calidad de vida a la vez que disminuye la morbilidad y mortalidad. (Nivel 3) [7-9]**
2. La hemofilia es un trastorno poco común y complejo en términos de diagnóstico y tratamiento. El cuidado ideal de estos pacientes, especialmente de quienes presentan las manifestaciones más graves de la enfermedad, requiere más que solo el tratamiento de hemorragias agudas.
 - la prevención de hemorragias y daño articular;
 - la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias;
 - el manejo de complicaciones como:
 - daño articular o muscular y otras secuelas de las hemorragias,
 - desarrollo de inhibidores, y
 - infección(es) viral(es) transmitida(s) por productos sanguíneos
 - la atención de la salud psicosocial.
3. Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de las personas con hemofilia incluyen:

Equipo de atención integral

1. **La mejor forma de atender las diversas necesidades de las personas con hemofilia y de su familia es la que puede darle el cuidado integral coordinado a cargo de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, que se ajuste a los protocolos aceptados en uso y, de existir, a las guías nacionales de tratamiento. (Nivel 5) [10-12]**
2. El equipo de atención integral debería ser de naturaleza multidisciplinaria, con experiencia y capacidad para atender la salud física y psicosocial de los pacientes y su familia.
3. El equipo principal deberá contar con los siguientes miembros:
 - un director médico (preferiblemente, un hematólogo pediátrico y/o para pacientes adultos, o un médico con experiencia e interés en hemostasis)
 - un enfermero(a) coordinador que:
 - organice la atención;
 - eduque a los pacientes y a su familia;
 - sea el primer contacto para los pacientes con un problema agudo o que requieran un seguimiento;
 - sea capaz de evaluar a los pacientes y aplicar el tratamiento inicial cuando corresponda;
 - un especialista músculo-esquelético (fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fisiatra, ortopedista, reumatólogo) que pueda ocuparse tanto de la prevención como del tratamiento;
 - un especialista de laboratorio; y
 - un especialista psicosocial (de preferencia un trabajador social o un psicólogo), que conozca los recursos de los que dispone la comunidad.
4. Las funciones que cumplen los miembros del equipo principal pueden variar dependiendo de la disponibilidad y conocimientos del personal capacitado y de la organización de los servicios que preste el centro.
5. Todos los miembros del equipo principal deben tener experiencia y capacidad para tratar los trastornos de la coagulación y estar disponibles para atender a los pacientes en tiempo y forma. Deberá existir atención de emergencias en todo momento.
6. Será necesario contar con los siguientes recursos de apoyo:
 - acceso a un laboratorio de coagulación con capacidad para realizar estudios de factores de coagulación y pruebas de inhibidores con resultados precisos y exactos;
 - suministro de los concentrados de factor de coagulación apropiados, ya sean derivados de plasma o recombinantes, así como de otros agentes hemostáticos coadyuvantes como la desmopresina (DDAVP) y el ácido tranexámico, de ser posible;
 - si los concentrados de factor de coagulación no están disponibles, acceso a componentes sanguíneos seguros, como plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado;
 - insumos para inmovilizar con yeso y/o entablillado y elementos auxiliares de movilidad o soporte, según sea necesario.
7. El equipo de atención integral también deberá contar, entre otros, con los siguientes profesionales (o bien tener acceso a ellos):
 - especialista en dolores crónicos;
 - odontólogo;
 - genetista;
 - hepatólogo;
 - infectólogo;
 - inmunólogo;
 - ginecólogo/obstetra; y
 - consejero vocacional.
8. Será necesario contar con protocolos de tratamiento escritos a fin de garantizar la continuidad de la atención más allá de los cambios que se produzcan en el personal clínico.
9. El equipo de atención integral deberá contar con los recursos necesarios para ofrecer apoyo a familiares. Por ello, habrá que identificar los recursos y estrategias que ayuden a enfrentar:
 - los riesgos y problemas de la vida cotidiana, en especial en lo relacionado con el tratamiento de las hemorragias;
 - los cambios relacionados con las diferentes etapas del crecimiento y desarrollo del paciente (principalmente, la adolescencia y la tercera edad);
 - los aspectos relacionados con la escolaridad y el empleo; y
 - los riesgos de tener otro hijo afectado por la enfermedad y las opciones que existen.
10. Establecer un vínculo duradero entre los pacientes, familia y los miembros del equipo de atención integral promueve el cumplimiento.

Funciones de un programa de atención integral

1. Proveer o coordinar la atención y el servicio a los pacientes internados (es decir, durante su estadía en un hospital) y a los pacientes ambulatorios (en los consultorios y en otros lugares a los que asistan) y a su familia.
 - **Los pacientes deberán tener una consulta con todos los miembros del equipo principal por lo menos una vez al año (los niños cada seis meses) para llevar a cabo estudios hematológicos, músculo-esqueléticos y psicosociales completos y para elaborar, revisar y ajustar los detalles del plan individual de tratamiento integral. La derivación a otros servicios también se podrá analizar durante estas consultas. (Nivel 5) [13,14]**
 - El plan de tratamiento se desarrollará en forma conjunta con el paciente y se informará a todos los prestadores y a todos los establecimientos de salud. La comunicación entre los prestadores es fundamental.
 - Los centros más pequeños y los médicos personales pueden proporcionar atención primaria y tratamiento para ciertas complicaciones en consulta periódica con el centro de atención integral, particularmente en el caso de pacientes que viven a gran distancia del centro de tratamiento de hemofilia más cercano.
2. Organizar y brindar capacitación y supervisar la terapia en el hogar con concentrados de factor de coagulación, cuando sea posible.
3. Educar a los pacientes y sus familiares y a otras personas encargadas del cuidado del paciente a fin de garantizar que se cubran las necesidades.
4. Reunir información sobre la localización de las hemorragias, los tipos y dosis de tratamiento que se aplican, la evaluación de los resultados a largo plazo (en especial, con relación a las funciones músculo-esqueléticas), las complicaciones que pueden presentarse por los tratamientos y los procedimientos quirúrgicos. Es aconsejable llevar un registro computadorizado que un responsable designado deberá actualizar en forma regular y mantendrá de conformidad con las leyes de confidencialidad y otras reglamentaciones nacionales. La *recopilación* sistemática de información:
 - facilitará la auditoría de los servicios prestados por el centro de tratamiento de hemofilia y apoyar las mejoras en la prestación de los servicios;
 - ayudará a informar sobre la asignación de recursos;
 - promoverá la colaboración entre los centros mediante el intercambio y la publicación de datos.
5. Cuando sea posible, realizar investigaciones clínicas y básicas. Debido a que la cantidad de pacientes de cada centro puede ser limitada, la mejor forma de realizar una investigación clínica es hacerla en conjunto con otros centros de hemofilia.

1.4 Estado físico y práctica de actividades

1. **Se debe fomentar la práctica de actividades físicas para promover una buena condición física y un desarrollo neuromuscular normal, con énfasis en el fortalecimiento de los músculos, la coordinación, el estado físico en general, las funciones físicas, un peso saludable y la autoestima. (Nivel 2) [15]**
2. La densidad ósea puede disminuir en las personas con hemofilia [16, 17].
3. **Para los pacientes que presentan disfunciones músculo-esqueléticas importantes, se deberá fomentar los ejercicios con peso que promuevan el desarrollo y mantenimiento de una buena densidad ósea, en tanto y en cuanto la salud de sus articulaciones se los permita. (Nivel 3) [16]**
4. La elección de las actividades debe ser acorde con las preferencias e intereses de cada persona, así como su habilidad, condición física, costumbres locales y recursos disponibles.
5. Debe fomentarse la práctica de deportes o actividades que no impliquen contacto como las caminatas, la natación, el golf, el bádminton, la arquería, el ciclismo, el remo, la navegación y el tenis de mesa.
6. Se recomienda evitar tanto los deportes de alto contacto y de impacto como el fútbol, el hockey, el rugby, el boxeo y la lucha, así como las actividades a alta velocidad como las carreras de motocross y el ski debido a la posibilidad de sufrir lesiones que pongan en riesgo la vida, a menos que el paciente cuente con una profilaxis adecuada que le brinde protección para la práctica de tales actividades.
7. Deben fomentarse los programas deportivos organizados, en lugar de actividades no estructuradas, en las que es posible no se cuente con equipo protector y supervisión adecuados.

8. El paciente deberá consultar con un especialista músculo-esquelético antes de participar en cualquier actividad física a fin de analizar si es apropiada, el equipo de protección necesario, la profilaxis correspondiente (factor y otras medidas) y la condición física que se requiere antes del inicio de la actividad. Esta consulta adquiere particular importancia en el caso de pacientes que tienen alguna articulación problemática o diana [18].
9. **Las articulaciones diana pueden protegerse con sujetadores o entablillados durante la actividad, en especial ante la ausencia de cobertura con el factor de coagulación. (Nivel 4) [19,20]**
10. Después de una hemorragia, las actividades deben retomarse gradualmente a fin de minimizar las probabilidades de una nueva hemorragia.

1.5 Tratamiento coadyuvante

1. Los tratamientos coadyuvantes son importantes, particularmente donde los concentrados de factor de coagulación son limitados o no están disponibles, ya que tales coadyuvantes podrían disminuir la cantidad de productos de tratamiento requeridos.
2. Primeros auxilios: Además de aumentar los valores de factor con concentrados de factor de coagulación (o desmopresina para el caso de hemofilia A leve), la técnica de protección (con entablillado), reposo, hielo, compresión y elevación (PRHCE) puede emplearse como tratamiento coadyuvante para las hemorragias musculares y articulares.
3. La fisioterapia o la rehabilitación son especialmente importantes para el mejoramiento y la recuperación funcional después de las hemorragias músculo-esqueléticas y para los pacientes con artropatía hemofílica establecida (consulte el apartado 'Principios de la fisioterapia/medicina física en hemofilia', en la página 57).
4. Los medicamentos antifibrinolíticos (por ejemplo, el ácido tranexámico o el ácido épsilon aminocaproico) son eficaces como tratamiento coadyuvante para hemorragias en mucosas y para el caso de extracciones dentales (consulte el apartado 'Ácido tranexámico', en la página 42 y 'Ácido épsilon aminocaproico', en la página 43).
5. Algunos inhibidores COX-2 pueden usarse con prudencia para inflamaciones articulares posteriores a una hemorragia aguda y en casos de artritis crónica (consulte el apartado 'Manejo del dolor', en la página 15).

1.6 Terapia de reemplazo de factor profiláctico

1. La profilaxis es el tratamiento con concentrado de factor que se aplica vía intravenosa a fin de prevenir posibles hemorragias.
2. La profilaxis fue concebida a partir de la observación que los pacientes con hemofilia moderada y nivel de factor de coagulación >1 UI/dl rara vez padecen hemorragias espontáneas y tienen una mejor preservación de la función articular [21-24].
3. **La profilaxis previene las hemorragias y la destrucción de las articulaciones y es el objetivo de los tratamientos destinados a preservar las funciones músculo-esqueléticas normales. (Nivel 2) [24-29]**
4. Se ha demostrado que el reemplazo profiláctico de factor de coagulación resulta útil incluso cuando los niveles de factor no logran mantenerse por sobre 1 UI/dl en todo momento [26,29,30].
5. Aún no se ha determinado si debe mantenerse con profilaxis por tiempo indefinido todos los pacientes en la etapa de transición hacia la adultez. Si bien algunos datos sugieren que un porcentaje de adultos jóvenes pueden vivir bien sin profilaxis [31], es necesario contar con más estudios antes de poder hacer una recomendación precisa [32].
6. **En los pacientes con hemorragias reiteradas, particularmente en las articulaciones diana, la profilaxis a corto plazo durante cuatro a ocho semanas puede utilizarse para interrumpir el ciclo hemorrágico. Puede combinarse con fisioterapia intensiva o sinoviórtesis. (Nivel 3) [33,34]**
7. La profilaxis no revierte el daño articular establecido; no obstante, disminuye la frecuencia de las hemorragias y puede retrasar la progresión de la enfermedad articular y mejorar la calidad de vida.

CUADRO 1-4: DEFINICIONES DE LOS PROTOCOLOS DE TERAPIA DE REEMPLAZO DE FACTOR [64]

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

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

** Articulaciones grandes = tobillos, rodillas, caderas, codos y hombros.

8. La profilaxis, como se aplica en la actualidad en los países que no presentan limitaciones importantes de recursos, es un tratamiento costoso y sólo resulta posible si se asignan una gran cantidad de recursos a la atención de la hemofilia. Sin embargo, resulta un tratamiento redituable a largo plazo debido a que elimina los altos costos relacionados con el consiguiente tratamiento de las articulaciones lesionadas y mejora la calidad de vida.
 9. En los países con grandes limitaciones de recursos, una opción eficaz podría ser la aplicación de dosis menores de profilaxis con una frecuencia mayor.
 10. Se requieren estudios de costo-beneficio para identificar las dosis mínimas a fin de permitir el acceso a la profilaxis en más lugares del mundo.
2. Sin embargo, se siguen muchos otros protocolos de profilaxis, incluso dentro de un mismo país, por lo que no se ha definido el régimen ideal.
 3. El protocolo deberá ser lo más individualizado posible, en función de la edad, el acceso venoso, el fenotipo hemorrágico, la actividad y la disponibilidad de concentrados de factor de coagulación.
 4. Una alternativa para el tratamiento de los niños más pequeños es comenzar con la profilaxis una vez por semana e ir incrementándola en función de las hemorragias y el acceso venoso.
 5. Se recomienda aplicar profilaxis por la mañana a fin de cubrir las actividades del día.

Administración y plan de aplicación de dosis

1. Existen 2 protocolos de profilaxis que se utilizan en la actualidad y para los cuales existen datos a largo plazo:
 - El protocolo de Malmö: 25 a 40 UI/kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A, y 2 veces por semana a los pacientes con hemofilia B.
 - El protocolo de Utrecht: 15 a 30 UI/kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A, y 2 veces por semana a los pacientes con hemofilia B.
6. **Es aconsejable la administración profiláctica de concentrados de factor de coagulación antes de participar en actividades con alto riesgo de lesiones. (Nivel 4) [18,34,35]**

1.7 Terapia en casa

1. En los casos que resulte apropiado y sea posible, el tratamiento de las personas con hemofilia debe tener lugar en la casa.
2. **La terapia en casa permite tener acceso inmediato al factor de coagulación y, por lo tanto, al tratamiento precoz y óptimo, lo que implica menos dolores, disfunciones e incapacidad por largos períodos, además de muchos menos ingresos en el hospital para tratar las complicaciones. (Nivel 3) [36,37]**
3. Otras mejoras que aporta esta terapia a la calidad de vida son mayor libertad para viajar y participar en actividades físicas, menor ausentismo y mayor estabilidad laboral [38].
4. En condiciones ideales, la terapia en casa se lleva a cabo con concentrados de factor de coagulación u otros productos liofilizados seguros que pueden almacenarse en un refrigerador doméstico y reconstituirse fácilmente.
5. **El tratamiento en casa debe llevarse a cabo bajo la estricta supervisión del equipo de atención integral y podrá comenzar a aplicarse únicamente después de instruir y capacitar a los interesados. (Nivel 3) [36,37]**
6. La enseñanza debe dirigirse a conocimientos generales sobre la hemofilia, datos para reconocer una hemorragia y sus complicaciones más comunes, primeros auxilios, cálculo de dosis, preparación, almacenamiento y administración de concentrados de factor de coagulación, técnicas de asepsia, realización de punción venosa (o acceso al catéter venoso central), mantenimiento de registros, el correcto almacenamiento y eliminación de agujas y elementos cortantes y manejo de derrames de sangre. Puede resultar útil implementar un programa de certificación.
7. Los pacientes o sus padres deben llevar un registro de hemorragias (en papel o en formato electrónico) que incluya fecha y localización de la hemorragia, dosis y número de lote del producto utilizado, así como cualquier efecto secundario.
8. Se deberán revisar y supervisar tanto la técnica de infusión como los registros de las hemorragias en las visitas de seguimiento.
9. La terapia en casa puede iniciarse en niños pequeños con un acceso venoso adecuado y cuya familia esté interesada y haya recibido la capacitación correspondiente. Los niños mayores y los adolescentes pueden aprender a hacerse autoinfusiones con la ayuda de su familia.
10. **Los dispositivos de implantación para acceso venoso (Port-A-Cath) pueden facilitar mucho la aplicación de inyecciones y pueden ser necesarios para administrar la profilaxis a los niños más pequeños. (Nivel 2) [39,40]**
11. **No obstante, se deben valorar los riesgos de la cirugía, de infecciones locales y trombosis que surgen en relación con tales dispositivos en comparación con las ventajas de comenzar un tratamiento de profilaxis intensivo a una edad temprana. (Nivel 2) [41,42]**
12. El dispositivo de acceso venoso que debe mantenerse perfectamente limpio y lavarse adecuadamente después de cada administración para prevenir la formación de coágulos [41].

1.8 Control del estado de salud y evaluación de los resultados

1. **Los controles estándar cada un mínimo de 12 meses permiten elaborar una evaluación longitudinal para cada paciente e identificar problemas nuevos o potenciales en una etapa temprana y así modificar los programas de tratamiento. (Nivel 3) [14,26,43]**
 - el acceso venoso;
 - la hemostasis (registros de hemorragias);
 - el uso de los productos para la terapia de reemplazo y la respuesta del paciente;
 - el estado músculo-esquelético: disfunción y funciones detectadas mediante un examen clínico de las articulaciones y músculos, y una evaluación radiológica anual o cuando sea indicada (consulte el apartado '6.1 Complicaciones musculoesqueléticas', en la página 55);
2. Los pacientes deben consultar con el equipo de atención multidisciplinaria después de cada episodio hemorrágico grave.
3. Se deberán evaluar los siguientes puntos y revisar y reforzar la información suministrada sobre:

- infecciones que se transmiten a través de las transfusiones, como VIH, VHC y VHB, entre las más comunes, y otras, en caso de ser indicado (consulte el apartado ‘6.3 Infecciones transmitidas a través de las transfusiones y otras complicaciones relacionadas con las infecciones’, en la página 62);
 - desarrollo de inhibidores (consulte el apartado ‘6.2 Inhibidores’, en la página 59);
 - estado psicosocial general;
 - salud dental y bucal.
4. Existen varias puntuaciones específicas para hemofilia que permiten valorar la función y disfunción de las articulaciones, incluyendo las actividades y la participación. Pueden mencionarse las siguientes:
- Para valorar la disfunción:
 - Valoración clínica: WFH Physical Examination Score (Puntuación para exámenes físicos de la FMH, conocida como Puntaje Gilbert) y Hemophilia Joint Health Score (HJHS) (Puntaje de salud articular para personas con hemofilia).
 - Valoración radiológica: Puntaje de Pettersson, de imágenes de resonancia magnética (IRM), y Puntaje de ultrasonido;
 - Valoración de actividades: Haemophilia Activities List (HAL) (Lista de Actividades para personas con hemofilia), Paediatric Haemophilia Activities List (PedHAL) (Lista pediátrica de actividades para niños con hemofilia), Functional Independence Score in Hemophilia (FISH) (Puntaje de independencia funcional de personas con hemofilia).
5. Para valorar la calidad de vida relacionada con la salud: HaemoQol, Canadian Hemophilia Outcomes: Kids’ Life Assessment Tool [CHO-KLAT] (Herramienta para la evaluación de la calidad de vida de los niños con hemofilia en Canadá).
5. Para obtener más información sobre las escalas de valoración funcional y de exámenes físicos, consulte el Compendio de herramientas de evaluación de la FMH ingresando a: www.wfh.org/assessment_tools.

1.9 Manejo del dolor

1. Es común que los pacientes de hemofilia sufran dolores agudos y crónicos. Para poder aplicar el tratamiento correspondiente, es fundamental hacer una evaluación correcta de la causa del dolor.

Dolor provocado por el acceso venoso:

1. Por lo general, no se indica ningún medicamento.
2. En algunos niños puede ayudar la aplicación de un spray o crema anestésica local en la zona del acceso venoso.

Dolor provocado por una hemorragia articular o muscular:

1. Si bien los concentrados de factor de coagulación deben administrarse tan pronto como sea posible para detener la hemorragia, a menudo es necesario recurrir a otros medicamentos para controlar el dolor (consulte el cuadro 1-5).
2. También se pueden colocar paquetes fríos o inmovilizar la zona, colocar entablillados y recurrir al uso de muletas [44].

CUADRO 1-5: ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES CON HEMOFILIA

1	Paracetamol/acetaminofén Si no resultan eficaces: ↓
2	Inhibidor COX-2 (por ej., celecoxib, meloxicam, nimesulida, entre otros; ○ Paracetamol/acetaminofén + codeína (3 a 4 veces por día) ○ Paracetamol/acetaminofén + tramadol (3 a 4 veces por día)
3	Morfina: utilice un producto de liberación lenta con un rescate de liberación rápida. Aumente el producto de liberación lenta si el de liberación rápida se utiliza más de 4 veces por día

Notas:

- Si, por alguna razón se suspendieron los medicamentos durante un tiempo, los pacientes que hubieran estado tomando y tolerando drogas narcóticas en altas dosis deberán reiniciar el tratamiento con una dosis menor o bien utilizar un analgésico menos potente, siempre con la supervisión de un médico.
- Los inhibidores COX-2 deben emplearse con cautela en pacientes hipertensos y con disfunción renal.

Dolor post-operatorio:

1. Se evitarán las inyecciones analgésicas intramusculares.
2. El dolor post-operatorio debe tratarse junto con el anestesiólogo.
3. Inicialmente, puede administrarse morfina u otro analgésico narcótico por vía endovenosa y seguir con algún opioide como tramadol, codeína, hidrocodona, entre otros, por vía oral.
4. Cuando el dolor empieza a ceder, puede recurrirse al paracetamol o acetaminofén.

Dolor provocado por artropatía hemofílica crónica:

1. La artropatía hemofílica crónica se desarrolla en pacientes que no recibieron un tratamiento adecuado

con concentrados de factor de coagulación ante una hemorragia articular.

2. **El tratamiento incluye un entrenamiento funcional, adaptaciones y una correcta analgesia tal como se sugiere en el cuadro 1-5. (Nivel 2) [15,45]**
3. **Los inhibidores COX-2 cumplen una función importante en estos casos. (Nivel 2) [46,47]**
4. **Debe evitarse el uso de otros anti-inflamatorios no esteroides (AINE). (Nivel 2) [48]**
5. **Si el dolor resulta inhabilitante, puede recurrirse a la cirugía ortopédica. (Nivel 5) [49]**
6. Los pacientes que presenten dolores persistentes deben derivarse a un equipo de tratamiento especializado en el dolor.

1.10 Procedimientos quirúrgicos e invasivos

1. Las intervenciones quirúrgicas pueden tener lugar tanto por complicaciones relacionadas con la hemofilia como por enfermedades no relacionadas con ella. Las siguientes consideraciones son de primordial importancia al momento de llevar a cabo una intervención quirúrgica en personas con hemofilia.
2. Las cirugías de pacientes con hemofilia exigen una mayor planificación e interacción con el equipo de atención médica que las necesarias para los demás pacientes.
3. **La mejor forma de atender a un paciente con hemofilia que necesita cirugía es asistirlo en el centro de tratamiento integral de hemofilia o hacerlo en consulta con dicho centro. (Nivel 3) [50,51]**
4. El anestesiólogo debe tener experiencia en el trato de pacientes con trastornos de la coagulación.
5. Es necesario contar con el soporte de un laboratorio para poder llevar un control confiable del nivel de factor de coagulación y hacer pruebas de inhibidores.
6. **Los estudios pre-quirúrgicos deben incluir pruebas de detección y ensayos de inhibidores, en particular si la recuperación del factor reemplazado es muy inferior a la esperada. (Nivel 4) [52,53]**
7. La cirugía debe programarse para principios de la semana y al inicio del día a fin de contar con el apoyo adecuado de laboratorio y del banco de sangre, en caso necesario.
8. Debe garantizarse la disponibilidad de suficiente cantidad de concentrados de factor de coagulación para la cirugía y para mantener una cobertura adecuada en la etapa post-operatoria durante el tiempo que lleve la recuperación y/o rehabilitación.
9. Si no hubiera disponibilidad de concentrados de factor de coagulación, será necesario recurrir al apoyo del banco de sangre para la obtención de los correspondientes componentes de plasma.
10. La dosis y duración de la cobertura del concentrado de factor de coagulación dependerá del tipo de cirugía que se realice (consulte los cuadros 7-1 y 7-2).
11. La efectividad de la hemostasis en los procedimientos quirúrgicos podrá ser evaluada según los criterios definidos por el Comité Científico y de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (*Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*) (consulte el cuadro 1-6).
12. **Los pacientes con hemofilia A leve, así como los pacientes que reciban la aplicación intensiva de reemplazo de factor por primera vez tienen mayor riesgo de que se desarrollen inhibidores por lo que deberían someterse a nuevas pruebas de detección entre 4 y 12 después de la operación. (Nivel 4) [54]**

13. También se recomienda un estricto control de los inhibidores en los pacientes con tipos de hemofilia A no severas que reciban infusiones en forma continua después de la cirugía [55].
14. Es necesario proceder a la infusión de concentrados de factor o agentes hemostáticos antes de someterse a procedimientos de diagnóstico invasivos como la punción lumbar, la determinación de gases en la sangre arterial o cualquier tipo de endoscopia con biopsia.

CUADRO 1-6: DEFINICIÓN DE ADECUACIÓN DE LA HEMOSTASIS EN LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS [64]

Excelente	<p>La pérdida de sangre durante y después de la operación es similar (dentro del 10%) a la que tendría un paciente no hemofílico.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No se requieren dosis extra (no previstas) de FVIII, FIX, agentes de puenteo, Y ▪ Las transfusiones de componentes sanguíneos que se necesitan son similares a las que necesitaría un paciente no hemofílico.
Buena	<p>La pérdida de sangre durante y/o después de la operación es levemente mayor a la esperada en un paciente no hemofílico (entre el 10 y el 25% de lo esperado), pero el cirujano o anestesiólogo a cargo determinan que la diferencia resulta insignificante en términos clínicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No se requieren dosis extra (no previstas) de FVIII, FIX, agentes de puenteo, Y ▪ Las transfusiones de componentes sanguíneos que se necesitan son similares a las que necesitaría un paciente no hemofílico.
Regular	<p>La pérdida de sangre durante y/o después de la operación es mayor a la esperada (entre el 25 y el 50% de lo esperado) para un paciente no hemofílico y se necesita tratamiento adicional.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se necesitan dosis extra (no previstas) de FVIII, FIX, agentes de puenteo, O ▪ Se requiere una mayor transfusión de componentes sanguíneos (de hasta 2 veces) que la cantidad prevista.
Escasa/nula	<p>La pérdida de sangre durante y/o después de la operación es significativa, con lo que resulta mucho mayor a la esperada (>50%) para un paciente no hemofílico; requiere intervención y no tiene otra explicación quirúrgica o médica más que la presencia de hemofilia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Surge hipotensión imprevista o traslado imprevisto a unidad de terapia intensiva debido a una hemorragia, O ▪ Incremento sustancial de transfusión de componentes sanguíneos (> de 2 veces) a la cantidad prevista.

Notas:

- A demás de los estimados de pérdida de sangre durante el procedimiento quirúrgico los datos de los niveles de hemoglobina pre y post-operatorio y el número de unidades de concentrado heritrocitario transfundidos también pueden ser utilizados, en caso de ser relevantes, para estimar la pérdida quirúrgica de sangre.
- La evaluación de la hemostasis quirúrgica debe estar a cargo del cirujano y/o anestesiólogo intervinientes y los registros correspondientes se deberán completar dentro de las 72 horas de efectuada la cirugía.
- Los procedimientos quirúrgicos pueden clasificarse en mayores o menores. La cirugía mayor se define como aquel procedimiento que requiere soporte hemostático por más de 5 días consecutivos.

1.11 Cuidados y tratamientos dentales

1. Para las personas con hemofilia, es fundamental contar con una buena higiene oral a fin de prevenir las enfermedades periodontales y las caries que dan lugar al sangrado de encías [56].
2. Los pacientes deben someterse a controles dentales en forma regular, desde el momento en que a los bebés les comienzan a salir los dientes.
3. Los dientes deben cepillarse dos veces por día con un cepillo de dureza media para remover la placa acumulada.
4. Se deberán utilizar hilo dental o cepillos interdetales siempre que sea posible.
5. Se utilizará pasta dental que contenga flúor en los lugares en los que el agua corriente no contenga flúor natural. También pueden recetarse suplementos de flúor si fuera necesario.
6. Es aconsejable que los pacientes de entre 10 y 14 años se sometan a una revisión de ortodoncia a fin de evaluar si existe algún problema relacionado con la superposición de piezas dentales, lo que podría provocar enfermedades periodontales si no se tratara.
7. Debe haber un estrecho vínculo entre el cirujano dental y el equipo de hemofilia para brindar una atención dental integral y de calidad.

8. **Los tratamientos pueden llevarse a cabo de manera segura con el uso de anestesia local la cual podrá aplicarse con alguna de las diversas técnicas disponibles para los cirujanos dentales. Las infiltraciones, las inyecciones intrapapilares e intraligamentarias suelen aplicarse con una cobertura con factor (20-40%), si bien es posible que los profesionales con suficiente experiencia puedan administrar tales inyecciones sin dicha cobertura. (Nivel 4) [57,58]**
9. Puede ser necesario contar con un tratamiento de la unidad de hemofilia antes del bloqueo del nervio alveolar inferior o una infiltración lingual.
10. **En consulta con el hematólogo, se elaborará un plan para el manejo de la hemostasis en los casos de extracciones dentales o procedimientos quirúrgicos que se lleven a cabo dentro de la cavidad bucal. (Nivel 3) [51]**
11. **Tanto el ácido tranexámico como el ácido épsilon aminocaproico (AEAC) suelen emplearse después de los procedimientos dentales para disminuir la necesidad de recurrir a la terapia de reemplazo. (Nivel 4) [59,60]**
12. Se recetarán antibióticos orales cuando se considere estrictamente necesario.
13. Después de la extracción de una pieza dentaria, se aplicarán medidas hemostáticas locales siempre que sea posible. Los productos más comunes para estos casos son la celulosa oxidizada y la goma de fibrina.
14. Después de la extracción de una pieza dentaria, se indicará al paciente que evite ingerir comidas y bebidas calientes hasta no haber recuperado la sensación de normalidad en la boca. Se evitará el cigarrillo debido a que puede provocar inconvenientes con la cicatrización. Se aconseja hacer enjuagues bucales periódicos con agua tibia y sal (una cucharada de té de sal en un vaso de agua tibia) a partir del día siguiente al tratamiento y continuar durante 5 a 7 días o hasta que la boca haya cicatrizado.
15. Se deberá informar de inmediato al hematólogo o cirujano dental la aparición de hemorragias prolongadas y/o dificultad para hablar, tragar o respirar después de un procedimiento de manipulación dental.
16. Se evitarán los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y las aspirinas.
17. Se podrá recurrir a una dosis adecuada de paracetamol/acetaminofén cada seis horas durante 2 o 3 días para ayudar a prevenir los dolores después de la extracción.
18. La presencia de infecciones que se transmiten por sangre no debería afectar la disponibilidad de los tratamientos dentales.
19. La prevención de las hemorragias al momento de llevar a cabo procedimientos dentales en pacientes con inhibidores del FVIII o FIX exige una planificación meticulosa [61].

Referencias

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20-32.
2. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1):13-27.
3. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
4. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1824-31.
5. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
6. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl 1):60-67.
7. Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995;73:691-701.
8. Kasper CK, Mannucci PM, Boulyzenkov V, et al. Haemophilia in the 1990s: Principles of treatment and improved access to care. *Semin Thrombosis Haemostas* 1992;18:1-10.
9. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *Blood* 2000;96:437-42.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.

11. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):13-21.
12. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):9-13.
13. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf accessed 2011 09 04.
14. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May;18(3):319-25.
15. 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(1):43-54.
16. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(3):596-603.
17. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
18. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):47-52.
19. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health* 2010;15(4):213-25.
20. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
21. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001;7: 446-52.
22. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997;241:395-400.
23. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
24. 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(1):81-90.
25. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105:1109-13.
26. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. 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(6):1228-36.
27. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99:2337-41.
28. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007;357(6):535-44.
30. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7(1):99-102.
31. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7(6):544-50.
32. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):10-5.
33. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008;14(3):518-23.
34. 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.
35. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents-- compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1:15-9.
36. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206.
37. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):118-33.
38. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al; European socio-economic study group. Resource utilization in haemophiliacs treated in Europe: results from the European study on socioeconomic aspects of haemophilia care. *Haemophilia* 1998;4(4):498-501.

39. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, et al. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia* 2008;14(2):260-70.
40. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):134-46.
41. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580-6.
42. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia* 2008;14(1):30-8.
43. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E; Hemophilia Growth And Development Study. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia* 2007;13(4):387-90.
44. 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.
45. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, et al. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16(1):155-61.
46. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
47. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
48. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
49. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
50. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
51. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al.; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
52. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):538-43.
53. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15(1):227-39.
54. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2224-31.
55. Eckhardt CL, Van der Bom JG, Van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW and Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948-1958.
56. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health* 2009;10(4):151-55.
57. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
58. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17(1):e185-8.
59. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
60. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
61. Brewer A. *Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX*. Treatment of Hemophilia monograph no 45. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
62. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(3):560.
63. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70.
64. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).

2 ASPECTOS ESPECIALES DEL TRATAMIENTO

2.1 Portadoras

1. La hemofilia es un trastorno vinculado con el cromosoma X que por lo general afecta a los hombres, mientras que las mujeres son portadoras.
2. Son portadoras obligadas:
 - las hijas de una persona con hemofilia;
 - las madres de un varón con hemofilia, y que tengan, por lo menos, otro familiar con hemofilia;
 - las madres de un varón con hemofilia y que tengan un familiar que sea portadora conocida del gen de la hemofilia;
 - las madres de dos o más varones con hemofilia.
3. El nivel promedio de factor de coagulación esperado en las portadoras de hemofilia es del 50% con respecto a los valores de la población sana [1,2].
4. La mayoría de las portadoras son asintomáticas.
5. Las portadoras con valores de factor de coagulación entre el 40 y el 60% del normal pueden tener una mayor tendencia hemorrágica [3].
6. Algunas portadoras pueden tener niveles de factor de coagulación en el rango de hemofilia, principalmente en la categoría de leves pero, en casos poco comunes, las portadoras pueden estar en el rango de moderados a graves debido a una lyonización extrema (consulte el cuadro 1-1).
7. Las portadoras con niveles de factor de coagulación en el rango de hemofilia pueden ser sintomáticas y presentar manifestaciones hemorrágicas correspondientes al grado de deficiencia de factor de coagulación, particularmente durante traumatismos y cirugías [3].
8. La menorragia y las hemorragias posteriores a intervenciones médicas son las manifestaciones más comunes entre las portadoras que presentan niveles de factor considerablemente bajos [3].
9. Las portadoras con bajos niveles de factor de coagulación deberán considerarse como personas con hemofilia y recibir el tratamiento adecuado según la gravedad.
10. Las píldoras anticonceptivas y los agentes antifibrinolíticos son útiles para controlar los síntomas de menorragia.
11. Los niveles de factor VIII aumentan considerablemente durante el embarazo. Sin embargo los niveles de factor IX no se modifican significativamente [4].
12. **Es importante conocer los niveles de factor de coagulación de los familiares femeninos inmediatos de las personas con hemofilia (madre, hermanas e hijas), especialmente antes de someterse a un procedimiento invasivo, durante el parto, o si se presentara cualquier síntoma. (Nivel 3) [3,5]**

2.2 Consejo / pruebas genéticas y diagnóstico prenatal

1. **Siempre que sea posible, se deberá ofrecer la realización de pruebas genéticas para la detección de portadoras a las familiares en riesgo de las personas con hemofilia para facilitar el consejo genético, y, en caso de que la familia lo desee, el diagnóstico prenatal. (Nivel 4) [6]**
2. El análisis basado en las mutaciones de ADN que se utiliza para identificar la mutación responsable de la hemofilia en una determinada familia es cada vez más sencillo en términos técnicos y cada vez más accesible. Esto facilita la identificación de portadoras y el diagnóstico prenatal en los fetos de sexo masculino.
3. El consejo genético es fundamental para ayudar a las personas con hemofilia, las portadoras y sus familiares a tomar decisiones mejor informadas.
4. El diagnóstico prenatal generalmente se ofrece cuando se consideraría la terminación del embarazo si se detectara que el feto está afectado. No obstante, también puede realizarse para ayudar a la familia a estar preparada y para planear el parto. Es preferible evitar el parto asistido con instrumentos si el feto estuviera afectado.
5. El sexo del feto puede determinarse mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por su siglas en inglés) para detección específica del cromosoma Y en el plasma o suero de la madre después de la semana 7-9 de gestación [7,8], o bien por ultrasonografía al comenzar la semana 11 de gestación [9].
6. **La biopsia o muestra de vellosidades coriónicas (CVS, por su siglas en inglés) es el principal método de diagnóstico prenatal y se recomienda realizarlos entre las semana 9 y la 14 de la gestación. Hacer una biopsia antes de este período podría aumentar las probabilidades de que se presentaran complicaciones como anomalías en las extremidades del feto. (Nivel 1) [10-13]**
7. La amniocentesis puede llevarse a cabo entre la semana 15 y la 17 de la gestación [11].
8. Es importante estar al tanto y respetar las leyes que rigen tales procedimientos en el país en el que se esté prestando el servicio.
9. Las portadoras con bajos niveles de factor (< 50 UI/dl) pueden requerir soporte hemostático a fin de prevenir hemorragias en la madre durante los procedimientos de diagnóstico prenatal.
10. **Todos los métodos invasivos de diagnóstico prenatal pueden causar hemorragia feto-materna. Si la madre es Rh negativo, debe administrarse inmunoglobulina anti-D. (Nivel 3) [14]**
11. El diagnóstico genético preimplantacional permite la selección de embriones sin mutaciones específicas para ser implantados en el útero [15].

2.3 Partos en los que se sabe o se sospecha que el bebé padece hemofilia

1. **Durante el segundo y el tercer trimestre, el nivel de FVIII por lo general se incrementa hasta alcanzar el rango normal, por lo que debe medirse en las portadoras durante el tercer trimestre del embarazo a fin de prever las decisiones sobre la cobertura con factor durante el parto. (Nivel 3) [4]**
2. **En portadoras con niveles de factor considerablemente bajos (< 50 UI/dl), será necesario recurrir a la terapia de reemplazo de factor de coagulación en caso de procedimientos quirúrgicos o invasivos, incluyendo el parto. (Nivel 3) [4]**
3. Durante la etapa prenatal se deberá prever la necesidad de recurrir o no a la terapia de reemplazo de factor de coagulación.
4. En lo referido a la vía del parto en mujeres portadoras con fetos normales se seguirán las indicaciones del obstetra.
5. **Los partos en los que se sabe o se sospecha que el bebé padece hemofilia deben llevarse a cabo sin traumatismos, ya sea que se trate de un parto vaginal o una cesárea, a fin de disminuir el riesgo de hemorragias. (Nivel 3) [4]**
6. Debe evitarse el uso de fórceps o ventosas durante el parto vaginal, al igual que los procedimientos invasivos para el feto, como la extracción de sangre del cuero cabelludo y los electrodos internos en el cuero cabelludo [16].

2.4 Inmunizaciones

1. **Las personas con trastornos de la coagulación deben ser inmunizadas, pero, preferiblemente, por vía subcutánea y no por vía intramuscular o intradérmica, excepto que estén cubiertas con la aplicación de concentrados de factor de la coagulación. (Nivel 4) [17]**
2. Si se debe aplicar una inyección intramuscular:
 - El mejor momento para hacerlo es inmediatamente después de recibir una dosis de la terapia de reemplazo de factor.
 - Puede aplicarse una compresa de hielo durante 5 minutos en el área donde se aplicará la inyección.
 - Debe emplearse la aguja con el menor calibre disponible (por lo general, calibre 25 a 27).
3. Debe aplicarse presión en el área de la inyección durante 5 minutos, como mínimo [18].
4. Las vacunas con virus vivos (como la vacuna oral de polio o la triple viral (SPR)) pueden estar contraindicadas en personas con infección por VIH.
5. Las personas con hemofilia que tienen VIH deben recibir las vacunas contra neumococo y la anual contra influenza.
6. **La inmunización contra las hepatitis A y B es importante para todas las personas con hemofilia, pero puede no resultar tan eficaz en las personas con infección por VIH. (Nivel 4) [19,20]**

2.5 Aspectos psicosociales

1. Tanto los pacientes como sus familiares deben recibir apoyo psicológico y social [21,22].
2. La hemofilia constituye también una carga financiera que limita varios aspectos de la vida normal [23].
3. El asistente social y/u otros miembros del equipo de atención integral deberán:
 - brindar toda la información posible sobre los aspectos físicos, psicológicos, emocionales y económicos de la hemofilia, en términos que tanto el paciente como sus familiares puedan comprender.
 - ser abiertos y sinceros sobre todos los aspectos del cuidado.
 - permitir que el paciente y sus familiares trabajen con sus emociones y hagan las preguntas que necesiten. Es importante ser tolerantes al brindarles atención y apoyo.
 - hablar con los niños afectados y no sólo con sus padres. Los niños por lo general entienden bastante sobre su enfermedad y pueden trabajar con el médico si están informados y educados adecuadamente.
4. recordarles a los padres que no desatiendan a los hermanos que gozan de buena salud.
5. ser capaces de reconocer los signos que adviertan sobre agotamiento (burnout) y depresión en los pacientes, tan comunes en las enfermedades crónicas, y ofrecer sugerencias para abordarlos.
6. reconocer que el entorno cultural puede afectar las opiniones de los pacientes sobre la enfermedad.
7. alentar a los pacientes a que participen en actividades productivas y recreativas en casa y en el ámbito laboral.
8. trabajar junto con las organizaciones de pacientes para abogar en favor de la atención a la hemofilia y educar a las familias y a los miembros de la comunidad.
9. buscar el apoyo de grupos y organizaciones locales en los casos en que falten asistentes sociales.

2.6 Sexualidad

1. Los pacientes con hemofilia pueden mantener relaciones sexuales de manera normal [24].
2. La actividad sexual a veces puede tener como consecuencia alguna hemorragia muscular (por ej., en el iliopsoas).
3. Entre las complicaciones que trae la hemofilia pueden aparecer disfunciones sexuales, como falta de libido o impotencia.
4. El dolor o el temor al dolor pueden afectar el deseo sexual y la artropatía hemofílica puede traer limitaciones a las relaciones sexuales.

- La sexualidad también se ve afectada por infecciones crónicas como hepatitis C y VIH; enfermedades relacionadas con la edad como la hipertensión, la diabetes mellitus y algunos medicamentos.
- En ciertos casos, puede ser útil la administración por vía oral de inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo). Estos medicamentos inhiben levemente la agregación plaquetaria *in vitro* y pueden provocar epistaxis por congestión nasal.

2.7 Personas de edad avanzada con hemofilia

- Las personas de edad avanzada con hemofilia padecerán inevitablemente las enfermedades relacionadas con la edad [24,25].
- Es necesario dar un tratamiento adecuado a las comorbilidades propias del envejecimiento en los pacientes en vista de que podrían acentuar los problemas relacionados con la hemofilia y repercutir en la salud física y psicosocial del paciente, y por lo mismo, en su calidad de vida.

Osteoporosis

- La densidad mineral ósea (DMO) disminuye en las personas con hemofilia [26,27].
- Un número elevado de artropatías, pérdida de movimiento articular y atrofia muscular, conlleva a la inactividad física, lo cual está asociado con una menor DMO [27].
- Siempre que la salud de las articulaciones lo permita, se fomentará la práctica de las actividades que impliquen ejercicios con peso (dentro de los deportes adecuados) dado que sirven para promover el desarrollo y mantenimiento de una buena densidad ósea.
- También son importantes los suplementos de calcio y vitamina D y puede resultar necesario un tratamiento con bifosfonatos. Se aconseja realizar una evaluación dental antes de comenzar un tratamiento a largo plazo con bifosfonatos [28,29].

Obesidad

- La prevalencia de sobrepeso (IMC: 25-30 kg/m²) y obesidad (IMC: > 30kg/m²) va en aumento [30].
- La falta de actividad puede contribuir al aumento del IMC y del peso.
- Tener un IMC alto puede implicar:
 - importantes limitaciones en la amplitud de movimientos (ROM, por su sigla en inglés) [31];
 - mayor dolor artropático;
 - mayor riesgo de generar articulaciones diana [32];

- mayor riesgo de padecer diabetes mellitus, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, que pueden afectar aún más las articulaciones con artropatía.
- Debe aconsejarse la práctica regular de actividades físicas.
 - Para los casos en que las limitaciones funcionales restrinjan las actividades cotidianas, es necesario recurrir a un fisioterapeuta especializado en hemofilia para que recomiende las alternativas apropiadas.
 - En algunos casos, será conveniente derivar a los pacientes a un nutriólogo.

Hipertensión

- La presión arterial media de los pacientes con hemofilia es más alta que la normal. Tienen el doble de probabilidades de tener hipertensión y utilizan mayor cantidad de medicamentos anti-hipertensivos que la población general [33,34].
- En vista de tener un mayor riesgo de padecer hemorragias, los pacientes con hemofilia hipertensos deben recibir el tratamiento adecuado y controlarse la presión arterial en forma regular.
- Ante la ausencia de otros factores de riesgo cardiovasculares, se deberá mantener la presión sistólica en ≤140 mmHg y la diastólica en ≤90 mmHg.

Diabetes Mellitus (DM)

- La prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con hemofilia no está bien documentada pero se observó que es mayor en una cohorte de personas con hemofilia leve [35].
- En pacientes de edad avanzada con hemofilia, en especial entre aquellos con sobrepeso, se deberá controlar el nivel de glucosa una vez por año.
- Si se indica tratamiento con insulina, pueden administrarse inyecciones subcutáneas sin que se presenten complicaciones hemorrágicas. (Nivel 5) [24]**

Hipercolesterolemia

1. Se ha informado que los valores promedio de colesterol de los pacientes con hemofilia son inferiores que los de la población general [36].
2. Es importante conocer los valores de colesterol (colesterol total, HDL y LDL) en los pacientes de edad avanzada con hemofilia con riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.
3. Se indicará un tratamiento en caso de que los niveles de colesterol sean altos. Como norma general, la relación colesterol total/HDL no debe superar los 8 puntos.

Enfermedades cardiovasculares

1. Los pacientes con hemofilia parecen tener menos riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular isquémica, aunque la cantidad de muertes por esta causa va en aumento [34,37,38].
2. Se ha descrito una posible relación entre los infartos de miocardio y la administración previa de concentrados de factor de coagulación [39,40].
3. Los pacientes con hemofilia con enfermedad cardiovascular deben recibir un tratamiento de rutina adaptado a cada situación, consensuado con el cardiólogo [41,42].
4. Para los casos de síndrome coronario agudo que requieran una intervención coronaria percutánea (PCI, por su sigla en inglés):
 - **Se deberá hacer la corrección correspondiente con concentrados de factor de coagulación antes de someterse a la PCI y hasta 48 horas después de efectuada. (Nivel 4) [40,41,43]**
 - Se deberá evitar que el nivel del factor alcance valores altos con el objeto de prevenir la aparición de trombos oclusivos. Durante todo el proceso de corrección:

- puede administrarse heparina conforme lo establecen los protocolos estandarizados de tratamiento cardiológico;
- pueden administrarse los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban) que se utilizan durante las intervenciones coronarias percutáneas con colocación de un stent.
- **De ser técnicamente viable, es preferible que el sitio de acceso sea la arteria radial en lugar de la arteria femoral, a fin de minimizar las hemorragias retroperitoneales o en la ingle. (Nivel 4) [40,41,43]**
- Mientras dure la terapia antiplaquetaria dual (comúnmente alrededor de 2 semanas), se deben administrar concentrados de factor con el objeto de alcanzar un nivel mínimo de 30 UI/dl [41].
- No se recomienda el uso prolongado de aspirina para los casos de hemofilia grave. Su uso es posible en pacientes sujetos a profilaxis intensiva regular, sin embargo los datos disponibles no son suficientes [41].

Impacto psicosocial

1. En los pacientes de edad avanzada, las artropatías dolorosas e incapacitantes pueden afectar la calidad de vida y llevar a la pérdida de la independencia [44].
2. Los pacientes pueden enfrentarse con problemas emocionales inesperados al recordar experiencias negativas relacionadas con la hemofilia (como una hospitalización) durante su juventud.
3. El uso de dispositivos de adaptación para la casa o el trabajo y un plan para el manejo del dolor están indicados para mejorar la calidad de vida y mantener la independencia.
4. Los trabajadores sociales, enfermeros especialistas en hemofilia, médicos y/o psicólogos deben ser los encargados de brindar apoyo psicosocial de manera activa.

2.8 La enfermedad de von Willebrand y otros trastornos de la coagulación poco comunes

1. La FMH tiene el compromiso de brindar apoyo e información a los pacientes, sus familiares y los médicos clínicos sobre otros trastornos de la coagulación hereditarios, ya que muchos de esos pacientes reciben atención en centros para el tratamiento de la hemofilia.
2. Estas guías están realizadas para el tratamiento de la hemofilia, pero a continuación se indican algunas

publicaciones recientes que abordan los principios de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand (EvW) y otros trastornos de la coagulación poco comunes:

- Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004;10(3):218.231.

- The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease. US Dept of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute NIH Publication no. 08-5832, December 2007. www.nhlbi.nih.gov
- Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. David Lillicrap and Paula James, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph No 47, January 2009. www.wfh.org
- Rare Bleeding Disorders. Peyvandi F, Kaufman R, Seligson U et al. *Haemophilia* 2006 Jul; 12 Suppl: 137-42.
- The Rare Coagulation Disorders. Paula Bolton-Maggs, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia No 39, April 2006. www.wfh.org

Referencias

1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.
2. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;30(4):447-56.
3. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
4. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
5. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):31-6.
6. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
7. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Luijt RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
9. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
10. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
11. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62.
12. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
14. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha feto protein. *Prenat Diagn* 2007;27(2):139-42.
15. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
16. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chaddock WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107-10.
17. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001 Feb;112(2):264-74.
18. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-95.
19. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
20. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(2):437-47.
21. Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. Treatment of Hemophilia monograph no 44. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2007.

22. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia* 1999;5(2):77-83.
23. Bullinger M, von Mackensen S. Psychosocial determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia: a cross-cultural approach. *Clin Psychol Psychother* 2008;15(3):164-72.
24. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):853-63.
25. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):780-6.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
28. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):33-40.
29. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011.
30. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-38.
31. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
32. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108:ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
33. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.
34. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
35. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):755-61.
36. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
37. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
38. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
39. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: a cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-5.
40. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-58.
41. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009;114(26):5256-63.
42. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.
43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
44. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):8-12.

3 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

1. Un diagnóstico correcto es esencial para asegurar que el paciente reciba el tratamiento adecuado. Los diversos trastornos de la coagulación pueden presentar síntomas muy similares.
2. Para llegar a un diagnóstico preciso es indispensable contar con el apoyo de un laboratorio que brinde un servicio integral y resultados exactos. Para ello, es necesario que el laboratorio se ajuste a una serie de protocolos y procedimientos estrictos, lo que exige:
 - conocimientos y experiencia en pruebas de coagulación de laboratorio;
 - uso de equipos y reactivos adecuados;
 - garantía de calidad.
3. Para obtener información detallada sobre los aspectos técnicos e instrucciones específicas de las pruebas de rastreo y los ensayos de factor, consulte el documento de la FMH: *Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación: Manual de Laboratorio, Segunda edición* [1].

3.1 Conocimientos y experiencia en pruebas de coagulación de laboratorio

Principios de diagnóstico

1. Comprensión de las características clínicas de la hemofilia y diagnóstico clínico apropiado.
2. Uso de pruebas de tamizaje para identificar la causa potencial de una hemorragia, por ejemplo, recuento plaquetario, tiempo de hemorragia (TH; en determinadas situaciones) u otras pruebas de rastreo de la función plaquetaria, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).
3. Confirmación del diagnóstico mediante determinación de factor y otras investigaciones específicas pertinentes.

Aspectos técnicos

Preparación del paciente previo a una extracción de sangre

1. Por lo general, el ayuno no es necesario antes de una extracción de sangre que se haga para investigar la presencia de posibles trastornos de la coagulación, aunque el consumo excesivo de lípidos puede alterar los resultados de ciertos analizadores automáticos.
2. Los pacientes deben evitar tomar medicamentos que puedan afectar los resultados de la prueba, como las aspirinas, debido a que pueden afectar gravemente la función plaquetaria y prolongar el tiempo de hemorragia.

3. Los pacientes deben evitar la práctica de actividad física intensa inmediatamente antes de la punción venosa.
4. Si un paciente estuviera muy nervioso por la extracción, podrían elevarse temporalmente los niveles de FVIII y del factor de von Willebrand.

Extracción de la muestra

1. La muestra se tomará siguiendo los procedimientos habituales del caso [2].
2. Es preferible que la muestra se extraiga cerca del laboratorio a fin de asegurar su traslado rápido al mismo.
3. Las muestras se deberían analizar dentro de las cuatro horas de hecha la extracción.
4. Los resultados de los análisis pueden variar en función de las condiciones de almacenamiento de la muestra. Las temperaturas elevadas (>25° C) provocan pérdida de actividad del FVIII con el tiempo, mientras que el almacenamiento a baja temperatura (2 a 8° C) provoca la activación por frío. Es por ello que la muestra debe conservarse a una temperatura entre 20° C y 25° C, siempre que sea posible, pero por no más de cuatro horas.
5. La punción venosa debe ser limpia. La muestra debe extraerse dentro del minuto siguiente a la aplicación del torniquete de manera que la estasis venosa no sea prolongada.
6. La sangre debe recogerse en una jeringa plástica o con un sistema de extracción al vacío. La aguja será de calibre 19 a 21 para adultos y de calibre 22 a 23 para niños pequeños. La extracción por vía de catéteres venosos periféricos o catéteres venosos centrales no heparinizados puede servir para muchos de los análisis de hemostasia.
7. Para las pruebas de coagulación, se evitará el uso de sangre proveniente de un catéter fijo.
8. También debe evitarse la espuma en la muestra de sangre. A menudo es útil descartar los primeros 2 ml de sangre extraída.
9. La muestra debe ser recolectada en tubos citratados que contengan una solución acuosa de citrato trisódico dihidratado con una concentración de 0,105M–0,109M (c3,2%) para conservar la proporción 9:1 de sangre y citrato. Si el tubo contiene menos del 80% del volumen esperado, los resultados podrían

verse afectados. Ya no se recomienda emplear la concentración de mayor potencia de citrato trisódico al 3,8%.

10. La mezcla con la solución de citrato se hará de inmediato mediante inversiones suaves.
11. Si la muestra no puede procesarse dentro de las cuatro horas de extraída, el plasma pobre en plaquetas puede congelarse a -30° C y puede permanecer almacenado por algunas semanas, o hasta seis meses si se almacena a -70° C [3]. En general, no es adecuado el almacenamiento a -20° C.
12. Las muestras congeladas deben descongelarse rápidamente durante 4 o 5 minutos a 37° C para evitar la formación de crioprecipitados.

Preparación de plasma pobre en plaquetas (PPP)

1. El PPP se preparará siguiendo las guías estandarizadas [2].
2. El PPP se preparará mediante centrifugación de la muestra como mínimo a 1700 g, durante al menos 10 minutos a temperatura ambiente (es decir, sin refrigerar).
3. El PPP puede mantenerse a temperatura ambiente (entre 20° y 25° C) antes de realizar las pruebas.
4. El plasma que se ha hemolizado durante la extracción y el procesamiento no debe ser analizado.

Detección del punto final

1. Muchos laboratorios ahora cuentan con algún tipo de equipo automatizado o semiautomatizado para análisis de la coagulación. La detección exacta del punto final de coagulación con la técnica manual requiere de considerable experiencia, particularmente si el tiempo de coagulación es prolongado o si la concentración de fibrinógeno es baja, y el coágulo es delgado y tenue.
2. En la prueba manual, el tubo debe inclinarse 3 veces cada 5 segundos con un ángulo aproximado de 90° durante la observación. El tubo se sumergirá en un baño de María a 37° C entre cada inclinación.

Pruebas de tamizaje

1. Para evaluar a pacientes en los que se sospecha que pueden padecer un trastorno de la coagulación puede emplearse la cuenta de plaquetas, TH, TP y TTPA [4].

CUADRO 3-1: INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE RASTREO

POSIBLE DIAGNÓSTICO	TP	TTPA*	TH	CONTEO PLAQUETARIO
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A o B**	Normal	Prolongado*	Normal	Normal
EvW	Normal	Normal o prolongado*	Normal o prolongado	Normal o bajo
Deficiencia plaquetaria	Normal	Normal	Normal o prolongado	Normal o bajo

*Los resultados de la prueba de TTPA dependen en gran medida del método de laboratorio utilizado para el análisis.

**Puede repetirse el mismo patrón ante deficiencias de FXI, FXII, precalicreína o de cininógeno de alto peso molecular.

2. El tiempo de hemorragia carece de sensibilidad y especificidad, además de que tiene una tendencia a dar resultados erróneos. Es por ello que, de ser posible, es preferible recurrir a otras pruebas de la función plaquetaria como la agregometría plaquetaria [5,6].
3. Con base en los resultados de estas pruebas se puede hacer una caracterización parcial de la categoría del tipo de trastorno de la coagulación que servirá como referencia para los análisis subsecuentes (consulte el cuadro que aparece arriba).
4. Las pruebas de tamizaje podrían no detectar anomalías en pacientes con trastornos de la coagulación leves, así como ciertas deficiencias en la función plaquetaria, deficiencias de factor XIII u otras deficiencias poco comunes de la fibrinólisis, posiblemente relacionadas con una tendencia hemorrágica.
 - El monitoreo en el laboratorio de concentrados de factor de coagulación es posible mediante la medición de los niveles de factor de coagulación antes y después de la infusión.
 - Una respuesta menor a la esperada y/o una vida media más corta del factor de coagulación infundido puede ser un indicador precoz de la presencia de inhibidores.
 - Para probar la calidad del crioprecipitado:
 - Es útil verificar la concentración de FVIII presente en el crioprecipitado, como medida de control de calidad de este producto.

Estudios de corrección

1. Los estudios de corrección o de mezcla que utilizan pools de plasma normal (PPN) ayudan a definir si los tiempos de coagulación prolongados se deben a una deficiencia de factor o a la presencia de anticoagulantes o inhibidores en circulación. Los estudios de corrección con plasma deficiente en FVIII/FIX pueden servir para identificar la deficiencia específica, en caso de que no fuera posible realizar una determinación de factores.
2. Las pruebas fenotípicas carecen de sensibilidad y especificidad para la detección de portadoras. Algunas portadoras obligadas podrían presentar una relación normal FVIII:C/FvW:Ag. Las pruebas genotípicas constituyen un método más preciso de detección de portadoras, por lo que es el método recomendado.
3. Los ensayos de una etapa basados en el TTPA son las técnicas más comunes. Las siguientes son las principales características a tener en cuenta en la determinación de los factores:
 - El plasma deficiente en FVIII y FIX debe carecer totalmente de FVIII y FIX, respectivamente, es decir, contener < 1 UI/dl, y presentar valores normales de los otros factores de coagulación.
 - El plasma de referencia o calibración, ya sea de origen comercial o de preparación in situ, debe ser calibrado en unidades internacionales (es decir, conforme el estándar internacional apropiado de la OMS).
 - Para que el ensayo sea válido, se necesitan como mínimo 3 diluciones diferentes de plasma de referencia además de la muestra de prueba bajo análisis.

Determinación de factores

1. La determinación de factores es necesaria en los siguientes casos:
 - Para determinar el diagnóstico.
 - Para monitorear el tratamiento:

- El uso de una única dilución de la muestra de prueba disminuye en gran medida la precisión del ensayo y puede generar resultados completamente inexactos ante la presencia de ciertos inhibidores.
- Al analizar las muestras de prueba pertenecientes a individuos con hemofilia moderada o grave, puede ser necesario recurrir a otra curva de calibración o a una curva más amplia. No sirve ampliar la curva de calibración por extrapolación si no se analizan otras diluciones del plasma de calibración.
- Algunos casos de hemofilia A leve confirmada genéticamente muestran una actividad normal del FVIII en los ensayos de una etapa cuando se emplean a modo de diagnóstico, pero menor actividad en el ensayo por método cromogénico y el ensayo de coagulación de dos etapas. Sin embargo, también puede ocurrir lo contrario. Esto significa que hace falta más de un tipo de determinación del FVIII para detectar todas las formas de hemofilia A leve [7,8].

Pruebas de inhibidores

1. Se presume que existe la presencia de algún tipo de inhibidor cuando el TTPA es prolongado y no se corrige totalmente al mezclar el plasma del paciente con un pool de plasma normal (PPN).
 2. Los inhibidores funcionales más frecuentes de la hemostasia son los anticoagulantes lúpicos (AL), que no actúan directamente sobre un factor de coagulación específico por lo que deberían excluirse.
 3. Los resultados de la prueba de TTPA en las mezclas de plasma de prueba y plasma normal pueden ser difíciles de interpretar, en especial debido a que en la hemofilia adquirida puede haber, en una primera etapa, una corrección total del TTPA ante la presencia de un potente anticuerpo específico anti-FVIII.
 4. La mayoría de los inhibidores del FVIII que aparecen como consecuencia de la terapia de reemplazo en personas con hemofilia A, muestran un patrón característico: el TTPA de la mezcla del plasma de un paciente con un PPN es intermedio, es decir, se encuentra entre los TTPA de los dos materiales y se prolonga aun más cuando la mezcla se incubaba a 37° C entre 1 y 2 horas.
5. Para confirmar que un inhibidor actúa contra un factor de coagulación específico es necesario hacer la prueba del inhibidor específico.
 6. **La modificación de Nijmegen a la prueba del inhibidor del FVIII ofrece mayor especificidad y sensibilidad que el ensayo de Bethesda original. (Nivel 1) [9,10]**
 7. Así es como se realiza:
 - Se mezcla PPN tamponado (que aporta FVIII) con el plasma de prueba y se incubaba la mezcla a 37° C.
 - Después de dos horas, se mide el FVIII residual por comparación con el FVIII presente en una mezcla de control compuesta por PPN tamponado y plasma deficiente en FVIII, incubada junto a la mezcla de prueba.
 - El FVIII residual se convierte a unidades de inhibidor mediante un gráfico semilogarítmico del FVIII residual contra la convención para el inhibidor, que se elaborará sobre el presupuesto de que 100% residual = 0 UB/ml de inhibidor y que 50% residual = 1,0 UB/ml (esta última es la convención internacional establecida para definir la actividad de un inhibidor).
 - Cuando la actividad del FVIII residual es <25%, el plasma del paciente deberá someterse a una nueva prueba después de la dilución para evitar la subestimación de la potencia del inhibidor.
 - Se considera que el inhibidor tendrá relevancia clínica cuando su título es $\geq 0,6$ UB/ml [11].

Personal capacitado

1. Aun las pruebas de tamizaje de la coagulación más sencillas son complejas por naturaleza.
2. Los científicos o técnicos de laboratorio dedicados al campo de la coagulación deben tener un entendimiento profundo de las pruebas a fin de llegar a resultados precisos.
3. En algunos casos, puede ser beneficioso contratar a un científico o técnico de laboratorio que haya recibido capacitación adicional en un centro especializado.

3.2 Uso de equipos y reactivos adecuados

1. Los equipos y los reactivos son las herramientas de trabajo de cualquier laboratorio. Los siguientes son los requisitos necesarios para lograr exactitud en las pruebas de laboratorio.
8. Siempre que se observen buenas prácticas de laboratorio, pueden obtenerse buenos resultados utilizando equipos y tecnología básicos. Tales prácticas podrán ir adaptándose luego a tecnologías más automatizadas.

Equipo

1. Un baño de María a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
2. Una buena fuente de luz cerca del baño de María a fin de poder detectar con exactitud la formación del coágulo.
3. Cronómetros.
4. Pipetas automatizadas (ya sean de volumen fijo o variable) capaces de dispensar 0,1 ml y 0,2 ml con exactitud y precisión.
5. Para las pruebas de coagulación, tubos de ensayo de cristal siliconizado limpios (7,5 cm \times 1,2 cm). Siempre que sea posible, se evitará la reutilización de todo tipo de consumibles de vidrio, a menos que pueda probarse que los resultados de los ensayos no se ven afectados por el proceso utilizado. No deben reutilizarse los recipientes plásticos que se hayan usado en los equipos de análisis de coagulación.
6. Actualmente existen cada vez más cantidad de coagulómetros automatizados o semiautomatizados. En muchos casos, estos equipos aportan las siguientes ventajas:
 - exactitud en la lectura del punto final;
 - mayor precisión en los resultados de las pruebas;
 - capacidad para realizar múltiples ensayos de coagulación;
 - reducción de errores de observación (el punto final de la reacción suele medirse de manera electromecánica o fotoeléctrica);
 - uso de cubetas de poliestireno (transparentes), en lugar de tubos de cristal.
7. Todo el equipo requiere mantenimiento a fin de conservarlo en buenas condiciones operativas.
 - Al comprar un equipo, deben tenerse en cuenta y reservar los recursos necesarios para su mantenimiento periódico a cargo de un técnico especializado.
 - Se deberá verificar que las pipetas dispensen volúmenes exactos de muestras o de reactivos.
 - Se deberá revisar periódicamente la temperatura de los baños de María, refrigeradores y congeladores.

Elección de un coagulómetro

1. Muchos analizadores de coagulación se presentan como un juego que incluye el instrumento y los reactivos, y ambos componentes pueden influir sobre los resultados obtenidos. Es necesario tener en cuenta este dato a la hora de evaluar y elegir un sistema. Otros puntos a tener en cuenta son:
 - los tipos de pruebas que se realizarán, y la carga y el flujo de trabajo que tiene el laboratorio;
 - los requisitos operativos (alimentación eléctrica, espacio, humedad, temperatura, etc.);
 - los requisitos de servicio técnico y la respuesta ante averías;
 - rendimiento y variedad de pruebas que puede llevar a cabo;
 - costos;
 - posibilidad de combinar con reactivos de otros fabricantes;
 - posibilidad de programación de las pruebas por parte del usuario;
 - comparabilidad entre los resultados de un analizador primario y otro método de respaldo;
 - compatibilidad con los tubos de las muestras de sangre y envases de almacenamiento de plasma que se utilicen en el lugar;
 - evaluación de seguridad (mecánica, eléctrica, microbiológica);
 - disponibilidad de la capacitación correspondiente.
2. Es necesario contar con información sobre las características de rendimiento del sistema que puede obtenerse de diversas fuentes como el material publicado y las especificaciones del fabricante, pero también puede requerirse hacer algún tipo de evaluación local. Entre los aspectos a tener en cuenta, pueden mencionarse:
 - la precisión de las pruebas, con un resultado esperado de $<3\%$ de coeficiente de variación (CV) para las pruebas de tamizaje y de $<5\%$ para la determinación de factor;
 - contaminación de arrastre (carry-over);
 - sustancias interferentes;

- estabilidad de los reactivos en la platina del analizador;
 - comparabilidad con otros métodos;
 - identificación de la muestra;
 - manejo de datos, programa (software) y control de calidad;
 - capacitación necesaria;
 - confiabilidad del equipo.
3. Existen varias publicaciones con guías y recomendaciones sobre las evaluaciones de los diferentes analizadores de coagulación [12,13].

Reactivos

1. Es una buena práctica garantizar la continuidad del abastecimiento de los reactivos elegidos, prestando atención a la continuidad de los lotes y a que su vida útil sea larga. Esto puede lograrse solicitando al proveedor que, de ser posible, reserve el mismo lote para el laboratorio.
2. No se recomienda cambiar de proveedor de material, a menos que haya problemas de abastecimiento o que haya habido resultados dudosos. Las diferentes marcas pueden tener sensibilidades totalmente diferentes y no deben utilizarse al mismo tiempo.
 3. Deben seguirse las instrucciones proporcionadas con el reactivo.
 4. Debe prestarse atención especial a la estabilidad del reactivo. Una vez que el reactivo se reconstituya o descongele para su uso diario, podría deteriorarse con el tiempo en función de las condiciones de almacenamiento y uso.
 5. Una vez que se han elegido la prueba y los reactivos adecuados, idealmente deberían definirse los rangos normales o de referencia contemplando las condiciones de uso en el lugar.

3.3 Garantía de calidad

1. *Garantía de calidad* (GC) es un término general usado para describir todas las medidas que se toman a fin de garantizar la confiabilidad de las pruebas e informes de laboratorio.
2. La garantía de calidad cubre todos los aspectos del proceso de diagnóstico, desde la toma, separación y análisis de muestras, y el control interno de la calidad (CIC), hasta el informe de los resultados y la garantía de que éste llegue a manos del especialista.
3. Es responsabilidad de todas las personas involucradas asegurarse de que los procedimientos se sigan como es debido.
3. El CIC resulta particularmente útil para establecer el nivel de precisión de una técnica en particular.
4. Periódicamente se deberán incluir muestras de plasma normal y anormal en las pruebas de tamizaje de hemostasia. Como mínimo, se incluirá un nivel de muestra de CIC en todos los lotes de pruebas.

Valoración externa de la calidad

Control interno de calidad (CIC)

1. El CIC se utiliza para determinar si ciertas técnicas y procedimientos se llevan a cabo de manera coherente en un período determinado.
2. Las medidas relacionadas con el CIC tienen por objeto garantizar que los resultados de las investigaciones del laboratorio sean lo suficientemente confiables para contribuir en la toma de decisiones clínicas, monitorear el tratamiento y diagnosticar anormalidades hemostáticas.
1. Se recomienda enfáticamente que los laboratorios participen de un esquema de valoración externa de la calidad (VEC o EQAS, por sus siglas en inglés) que audite la eficacia de los sistemas internos de garantía de calidad (CIC) en uso.
2. La valoración externa de la calidad ayuda a identificar el nivel de concordancia entre los resultados de un laboratorio y los obtenidos por otros laboratorios.
3. La participación en este tipo de esquemas ayuda a generar confianza entre un laboratorio y sus usuarios.
4. El Esquema Internacional de Valoración Externa de la Calidad (IEQAS, por su sigla en inglés) de la FMH está diseñado específicamente para satisfacer las necesidades de los centros de tratamiento de hemofilia de todo el mundo. El esquema incluye análisis relevantes para el diagnóstico y tratamiento de hemorragias.

Es un plan que se implementa junto con el Esquema Nacional de Valoración Externa de la Calidad para la Coagulación de la Sangre del Reino Unido, con sede en Sheffield, Reino Unido. Para obtener más información, puede ponerse en contacto con la FMH [14].

5. También existen otros planes nacionales e internacionales de valoración de la calidad.

6. Para que un laboratorio logre un alto nivel de confiabilidad en sus análisis y para obtener buenos resultados en el esquema de valoración de la calidad externa (EQAS), debe tener acceso a los reactivos y técnicas y a un número adecuado de personal debidamente capacitado.

Referencias

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual*, 2nd edition. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays: Approved Guideline—Fifth edition*. CLSI H21-A5, Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
3. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(4):229-36.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. *One Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved Guideline—Second edition*. CLSI H47-A2 Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
5. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med* 1995 Mar;15(1):1-38.
6. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood* 1992 May 1;79(9):2495-7.
7. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, et al. Familial discrepancy between one stage and 2 stage factor VIII assay methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994;87(4):846-8.
8. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic FVIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Haemostaseologie* 2010;30(4):207-11.
9. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
10. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):752-9.
11. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemos* 1995; 73:247-251.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers: Approved Guideline*. CLSI document H57-A, Vol.28 No.4. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008c.
13. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, et al. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol* 2006;12(1):32-8.
14. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, et al. Laboratory Performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia* 2009;15(1):571-7.

4 AGENTES HEMOSTÁTICOS

4.1 Concentrados de factor de coagulación

1. La FMH recomienda **enfáticamente el uso de concentrados derivados de plasma sometidos a procesos de inactivación viral o concentrados recombinantes en lugar de crioprecipitados o plasma fresco congelado para el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos hereditarios de la coagulación.** (Nivel 5) [1,2]
2. La *Guía para la evaluación de los concentrados de factor de la coagulación* es un documento completo publicado por la FMH que describe los factores que afectan la calidad, seguridad, autorización y evaluación de los productos derivados del plasma y los principios fundamentales para la elección de los productos adecuados para el tratamiento de la hemofilia [2].
3. La FMH también publica y actualiza periódicamente el *Registro de concentrados de los factores de la coagulación*, que enlista todos los productos que se ofrecen actualmente en el mercado junto con los datos de los fabricantes correspondientes [3].
4. La FMH no expresa preferencia por los concentrados recombinantes sobre los concentrados derivados del plasma y la decisión entre estos tipos de productos debe hacerse sobre la base de los criterios locales.
5. Los concentrados derivados del plasma que se elaboran en la actualidad conforme a los estándares de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) presentan un registro de seguridad ejemplar con respecto a los virus con envoltura lipídica como el VIH y el VHC.
6. La seguridad de un producto depende del trabajo en varias áreas:
 - mejor selección de donantes (exclusión de donantes en situación de riesgo);
 - mejores pruebas de rastreo de las donaciones, incluyendo la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAT, por su sigla en inglés);
 - tipo y cantidad de etapas de inactivación y/o eliminación viral incorporadas al proceso de fabricación.
7. Existe el riesgo de contraer enfermedades provocadas por priones presentes en productos derivados del plasma. Ante la falta de una prueba de rastreo confiable para detectar la enfermedad de la variante de Creutzfeldt-Jakob (eCJv), y de los pasos de fabricación establecidos para inactivar el prión de la eCJv, la manera en la que se está manejando el problema en la actualidad consiste en excluir el plasma de todos los donantes que se consideren de riesgo. Es fundamental que, a medida que surja nueva información en este campo, los responsables de tomar decisiones sobre la elección de los concentrados de factor de coagulación para las personas con hemofilia estén actualizados sobre de las recomendaciones científicas que vayan apareciendo.

Elección de productos

Al elegir concentrados derivados del plasma, se deberá prestar atención tanto a la calidad del plasma como al proceso de fabricación. Hay dos aspectos que merecen consideración especial:

- la pureza del producto, y
- la inactivación y eliminación viral.

Pureza

1. La pureza de los concentrados se refiere al porcentaje del ingrediente deseado (por ejemplo, FVIII) en relación con los otros ingredientes presentes.
2. No existe una clasificación universal de los productos según su pureza.
3. El grado de pureza de los concentrados disponibles en el mercado varía considerablemente de un producto a otro.
4. Algunos productos tienen alta o muy alta pureza en una etapa del proceso de producción, pero posteriormente son estabilizados con albúmina, lo que disminuye su pureza final. En general, los productos de pureza más elevada tienen bajos rendimientos de fabricación. Por lo tanto, estos concentrados son más costosos.
5. Los concentrados de menor pureza pueden provocar reacciones alérgicas [4,5]. Para los pacientes que padecen estas reacciones repetidamente ante un producto específico puede resultar beneficiosa la administración de un antihistamínico inmediatamente antes de la infusión, o bien el uso de un concentrado de mayor pureza.
6. Los concentrados de FVIII derivados del plasma pueden contener cantidades variables de factor de von Willebrand (FvW). Por ello, es importante determinar el contenido de FvW de un producto (que se determina a través de la actividad del cofactor ristoceatina) si se utilizara para el tratamiento de la EvW [6].
7. **Para el tratamiento de la deficiencia de FIX, resultará mejor un producto que contenga solamente FIX que los concentrados de complejos de protrombina, que también contienen otros factores de coagulación como los factores II, VII y X, algunos de los cuales podrían activarse durante el proceso de fabricación. Los productos que contengan factores de coagulación activados pueden generar una predisposición al tromboembolismo. (Nivel 2) [7,8]**
8. La seguridad viral de los productos no está relacionada a la pureza siempre y cuando se tomen las medidas adecuadas de eliminación viral.

Inactivación y eliminación viral

1. La inactivación viral incorporada al proceso de fabricación es la principal y única herramienta capaz de aportar seguridad a los concentrados derivados del plasma [9].

2. Existe una creciente tendencia a incorporar dos etapas específicas de reducción viral en el proceso de fabricación de concentrados:
 - El tratamiento con calor por lo general es eficaz contra una amplia variedad de virus, tanto con envoltura lipídica como sin ella, como el VIH, VHA, VHB y VHC;
 - El tratamiento con solvente/detergente es eficaz contra el VHB, VHC y el VIH, pero no inactiva virus sin envoltura, como el VHA.
3. Algunos virus (como el parvovirus humano B19) son relativamente resistentes a ambos tipos de proceso. Ninguno de los métodos actuales puede inactivar los priones.
4. La nano (ultra) filtración puede utilizarse para eliminar virus pequeños como el parvovirus, pero las técnicas de filtración actuales no logran eliminar el riesgo de su transmisión [10].
5. Un producto fabricado mediante un proceso que involucra dos etapas de reducción viral no debe considerarse automáticamente como un producto mejor que otro que sólo es sometido a una etapa específica de inactivación viral.
6. Si sólo se utiliza una etapa, será conveniente que esta etapa inactive los virus tanto con envoltura lipídica como sin ella.

Concentrados de FVIII

1. Los concentrados de FVIII es el tratamiento de elección para la hemofilia A.
2. Todos los productos derivados del plasma actualmente disponibles en el mercado aparecen en el *Registro de concentrados de factor de coagulación* de la FMH [3]. Para obtener detalles específicos de un producto, consulte el inserto correspondiente.

Posología y administración

1. Los frascos ampolleta con concentrados de factor se presentan en dosis que van aproximadamente de 250 hasta 3000 unidades cada uno.
2. **Ante la ausencia de un inhibidor, cada unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal que se infunde por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de FVIII alrededor de 2 UI/dl. (Nivel 4) [11]**

3. La vida media del FVIII es de 8 a 12 horas aproximadamente.
4. **Se deberá medir el nivel de factor del paciente 15 minutos después de la infusión a fin de verificar la dosis calculada.** (Nivel 4) [11]
5. La dosis se calcula multiplicando el peso en kilogramos del paciente por el aumento deseado del nivel de factor en UI/dl, multiplicado por 0,5.

Por ejemplo: $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (aumento deseado del nivel en UI/dl)} \times 0,5 = 1.000 \text{ unidades de FVIII}$. Consulte los cuadros 7-1 y 7-2 para conocer el nivel de factor y la duración del reemplazo requerido que se recomiendan según el tipo de hemorragia.

6. **El FVIII debe infundirse lentamente por vía intravenosa a un ritmo que no supere los 3 ml por minuto en adultos y 100 unidades por minuto en niños pequeños, o según las especificaciones del folleto de información del producto.** (Nivel 5) [12]
7. Las dosis subsecuentes idealmente deberán basarse en la vida media del FVIII y en la respuesta de cada paciente según el producto utilizado.
8. Es mejor utilizar todo el frasco ampollita de FVIII una vez que se ha reconstituido, aunque se demostró que muchos productos se han mantenido estables por amplios períodos después de su reconstitución.
9. **La infusión continua evita altibajos y es por ello que algunos la consideran como una opción beneficiosa y más conveniente. No obstante, se deberá supervisar a los pacientes con frecuencia para evitar problemas con la bomba.** (Nivel 3) [13,14]
10. La infusión continua puede llevar a reducir la cantidad total de concentrados de factor de coagulación que se necesiten, por lo que puede resultar la opción más económica para los pacientes con hemofilia grave [15]. Sin embargo, este beneficio dependerá de las dosis que se utilicen en las infusiones continuas e intermitentes en bolo [16].
11. La dosis para la infusión continua se establece sobre la base de ensayos de factor frecuentes y el cálculo de la depuración (*clearance*). Dado que los concentrados de FVIII de muy alta pureza permanecen estables en soluciones intravenosas por lo menos de 24 a 48 horas, a temperatura ambiente y con una pérdida de potencia menor al 10%, es posible administrar una infusión continua durante esa cantidad de horas.

Concentrados de FIX

1. Los concentrados de FIX es el tratamiento de elección para la hemofilia B.
2. Todos los productos derivados del plasma actualmente disponibles en el mercado aparecen en el *Registro de concentrados de factor de coagulación* de la FMH [3]. Para obtener detalles específicos de un producto, consulte el inserto correspondiente.
3. Existen dos clases de concentrados de FIX:
 - Concentrados de FIX puros, que pueden ser derivados del plasma o recombinantes.
 - Concentrados de FIX que además contengan factor II, VII, IX y X, también conocidos como concentrados de complejo de protrombina (CCP), se utilizan sólo en condiciones especiales.
4. **Siempre que sea posible, es preferible el uso de concentrados de FIX puros para el tratamiento de la hemofilia B en lugar de CCP (Nivel 2) [7,8], en especial, en los siguientes casos:**
 - Cirugías
 - Enfermedad hepática
 - Terapia prolongada con altas dosis
 - Trombosis previa o tendencia trombótica conocida
 - Uso concomitante de medicamentos que se sabe tienen potencial trombogénico, como los agentes antifibrinolíticos
5. Los productos de FIX puros se encuentran libres de riesgos de provocar trombosis o coagulación intravascular diseminada (CID), que podrían ocurrir con altas dosis de CCP.

Posología y administración

1. Los frascos ampollita con concentrados de FIX se presentan en dosis que van aproximadamente de 250 hasta 2000 unidades cada uno.
2. **Ante la ausencia de un inhibidor, cada unidad de FIX por kilogramo de peso corporal que se infunde por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de FIX alrededor de 1 UI/dl.** (Nivel 4) [11]
3. La vida media es de 18 a 24 horas aproximadamente.
4. **Se deberá medir el nivel de FIX del paciente alrededor de 15 minutos después de la infusión a fin de verificar las dosis calculadas.** (Nivel 4) [11]

- El FIX recombinante (FIXr) tiene una respuesta menor que los productos derivados del plasma, de manera que cada unidad de FIX por kilo de peso corporal infundida elevará la actividad del FIX en aproximadamente 0,8 UI/dl en adultos y 0,7 UI/dl en niños menores de 15 años. La razón de la menor respuesta del FIXr no resulta totalmente clara [17].
- Para calcular la dosis, se deberá multiplicar el peso en kilogramos del paciente por el aumento deseado del nivel de factor en UI/dl.

Por ejemplo: $50 \text{ kg} \times 40$ (aumento deseado del nivel de UI/dl) = 2.000 unidades de FIX derivado del plasma. Para el FIXr, la dosis será $2000 \div 0,8$ (o $2000 \times 1,25$) = 2500 unidades para adultos y $2000 \div 0,7$ (o $2000 \times 1,43$) = 2860 unidades para niños. Consulte los cuadros 7-1 y 7-2 para conocer el nivel de factor y la duración de la terapia de reemplazo que se recomiendan según el tipo de hemorragia.

- Los concentrados de FIX deben infundirse lentamente por vía intravenosa a una velocidad que no supere el volumen de 3 ml por minuto en adultos y 100 unidades por minuto en niños pequeños, o según las recomendaciones del folleto de información del producto. (Nivel 5) [12]**
- En caso de ser utilizados, los CCP deberían infundirse, en general, a la mitad de esta velocidad. Para conocer las indicaciones, consulte el folleto de información del producto. (Nivel 2) [18]**
- Los concentrados de FIX purificados también pueden administrarse por infusión continua (al igual que los concentrados de FVIII).
- Pueden aparecer reacciones alérgicas a las infusiones de concentrados de FIX en pacientes con inhibidores anti-FIX. En tales pacientes, puede ser necesario aplicar hidrocortisona previo a las infusiones [19]. A veces, cambiar la marca de concentrado de factor de coagulación reduce los síntomas.

4.2 Otros productos de plasma

- La FMH apoya el uso de concentrados de factor de coagulación en lugar de crioprecipitado o plasma fresco congelado (PFC) por razones de calidad y seguridad. No obstante, la FMH reconoce la realidad de que todavía son ampliamente usados en países de todo el mundo donde constituyen la única opción de tratamiento disponible o asequible. (Nivel 5) [1,2]**
- El crioprecipitado y el PFC no se someten a procedimientos de inactivación viral (como calor o tratamiento con solvente o detergente) lo que se traduce en un mayor riesgo de transmisión de patógenos virales y que resulta considerable con las sucesivas infusiones [1].
- Pueden tomarse ciertas medidas para minimizar el riesgo de transmisión de patógenos virales como:
 - poner en cuarentena el plasma hasta que el donante haya sido sometido a análisis o incluso retestado con respecto a anticuerpos contra el VIH, hepatitis C y HBsAg, una práctica difícil de implementar en países donde la proporción de donantes recurrentes es baja;
 - realizar la prueba de amplificación ácido nucleico (NAT) para la detección de virus, una tecnología que posiblemente sea mucho más relevante para la

producción de crioprecipitado que para los factores de coagulación, ya que estos últimos están sujetos a procesos de inactivación viral [20].

- Las reacciones alérgicas suelen presentarse con más frecuencia después de una infusión con crioprecipitado que con concentrados [21].

Plasma fresco congelado (PFC)

- En vista de que el PFC contiene todos los factores de coagulación, se emplea a veces para tratar las deficiencias de factores de coagulación.
- Se prefiere el uso de crioprecipitado en lugar de PFC para el tratamiento de hemofilia A. (Nivel 4) [22]**
- Por razones de seguridad y calidad del PFC, su uso no se recomienda, en caso de poderse evitar (Nivel 4) [23].** No obstante, como el PFC y el plasma desprovisto de crioprecipitado contienen FIX, pueden utilizarse para el tratamiento de la hemofilia B en países que no pueden afrontar el gasto de los concentrados de FIX derivados de plasma.
- Es posible aplicar ciertos tipos de tratamiento virucida a las unidades de PFC (incluyendo el tratamiento con solvente/detergente). Se recomienda utilizar las

unidades tratadas. No obstante, el tratamiento virucida puede tener ciertos efectos sobre los factores de coagulación. Asimismo, se ha demostrado que el procesamiento a gran escala de pools de plasma tratado con solvente/detergente reduce la proporción de los multímeros de FvW de mayor tamaño [24,25].

Posología y administración

1. Un ml de plasma fresco congelado contiene 1 unidad de actividad de factor.
2. Suele resultar difícil alcanzar niveles de FVIII superiores a 30 UI/dl utilizando únicamente PFC.
3. El FIX difícilmente alcanza un valor superior a 25 UI/dl. **Una dosis inicial aceptable es de 15 a 20 ml/kg. (Nivel 4) [22]**

Crioprecipitado

1. El crioprecipitado se prepara mediante el descongelamiento lento de plasma fresco congelado (PFC) a una temperatura de 4° C durante 10 a 24 horas. Tiene apariencia de un precipitado insoluble y se separa por centrifugación.

2. El crioprecipitado contiene cantidades importantes de FVIII (entre 3 y 5 UI/ml), FvW, fibrinógeno y FXIII *pero no FIX ni FXI*. El sobrenadante resultante es llamado plasma desprovisto de crioprecipitado y contiene otros factores de coagulación, como los factores VII, IX, X y XI.
3. **Por razones de seguridad y calidad del crioprecipitado, no se recomienda su uso para el tratamiento de trastornos congénitos de la coagulación y solamente puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de factor de coagulación no estén disponibles. (Nivel 4) [1,22,26]**
4. Si bien se ha descrito la fabricación de pools de crioprecipitado con inactivación viral a pequeña escala, no hay certezas sobre si ofrecen alguna ventaja en lo que respecta a seguridad vírica general o costo-beneficio sobre los pools de concentrados de fabricación convencional a gran escala [27].

Posología y administración

1. Una bolsa de crioprecipitado elaborada a partir de una unidad de PFC (200 a 250 ml) puede contener entre 70 y 80 unidades de FVIII en un volumen de 30 a 40 ml.

4.3 Otras opciones farmacológicas

1. Además de los concentrados de factor de coagulación convencionales, hay otros agentes que pueden ser de gran valor en una considerable cantidad de casos. Éstos incluyen:
 - desmopresina
 - ácido tranexámico
 - ácido épsilon aminocaproico

Desmopresina (DDAVP)

1. La desmopresina (vasopresina 1-deamino-8-D-arginina, también conocida como DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que eleva los niveles plasmáticos del FVIII y del FvW [28].
2. **El tratamiento con DDAVP puede ser el más recomendable para los pacientes con hemofilia A leve o moderada cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado en vista de que evita el gasto y los riesgos potenciales de emplear un concentrado de factor de coagulación. (Nivel 3) [28,29]**

3. La desmopresina *no afecta los niveles de FIX* y no es útil para tratar la hemofilia B.
4. **Antes del uso terapéutico, debe probarse la respuesta de cada paciente, en vista de que las diferencias entre una persona y otra son considerables. La respuesta a la desmopresina administrada por vía intranasal es más variable y, por lo mismo, menos previsible. (Nivel 3) [28,29]**
5. **La DDAVP es especialmente útil en el tratamiento o la prevención de hemorragias en mujeres portadoras de hemofilia. (Nivel 3) [30]**
6. **Si bien el uso de DDAVP no está autorizado durante el embarazo, existe evidencia de que puede utilizarse con seguridad durante el parto y el período de post-parto en un embarazo sin complicaciones adicionales. Debe evitarse su uso en casos de pre-eclampsia y eclampsia debido a los ya elevados niveles de FvW. (Nivel 3) [31,32]**

7. Las ventajas obvias de la DDAVP sobre los productos de plasma son un costo muy inferior y la ausencia de cualquier riesgo de transmisión de infecciones virales.
8. La DDAVP también puede ser útil para controlar hemorragias y reducir la prolongación del tiempo de hemorragia relacionado con los trastornos hemostáticos, incluyendo algunos trastornos plaquetarios congénitos.
9. La decisión de usar DDAVP debe apoyarse tanto en la concentración basal de FVIII, el incremento logrado y la duración del tratamiento requerido.
8. **Para un adulto, es apropiada la aplicación de una dosis única medida de 1,5 mg/ml de spray intranasal en cada fosa nasal. Para pacientes cuyo peso corporal es inferior a 40 kg, bastará con una única dosis en una fosa nasal. (Nivel 4) [35,36]**
9. Si bien la presentación intranasal está disponible, su uso puede resultar difícil para algunos pacientes, por lo que puede ser menos eficaz que la administración del producto por vía subcutánea.
10. **Como consecuencia de su acción antidiurética, pueden presentarse problemas como retención de líquidos e hiponatremia. Cuando se administren repetidas dosis, deberán medirse la osmolalidad del plasma o la concentración de sodio. (Nivel 4) [28,37]**

Posología y administración

1. Si bien, en la mayoría de los pacientes, la desmopresina se administra por vía subcutánea, también puede administrarse por vía de una infusión intravenosa o a través de un spray nasal. Es importante elegir la preparación correcta de desmopresina debido a que ciertas preparaciones de dosis menores se emplean con otros fines médicos.
2. Estas son algunas de las preparaciones adecuadas:
 - 4 mg/ml para uso intravenoso;
 - 15 mg/ml para uso intravenoso y subcutáneo;
 - 150 mg por dosis medida en spray nasal.
3. **Puede esperarse que una dosis única de 0,3 µg/kg de peso corporal, administrada por vía intravenosa o subcutánea, incremente el nivel de FVIII entre tres y seis veces. (Nivel 4) [28,33]**
4. Para uso intravenoso, generalmente la DDAVP se diluye en por lo menos 50 a 100 ml de solución salina fisiológica y se infundirá lentamente por vía intravenosa durante 20 a 30 minutos.
5. La respuesta máxima se observa alrededor de 60 minutos después de la administración, ya sea por vía intravenosa o subcutánea.
6. **El uso reiterado de DDAVP a intervalos cortos durante varios días puede provocar una disminución en la respuesta (taquifilaxis). Podrían requerirse concentrados de factor cuando sea necesario alcanzar niveles de factor más elevados durante un período prolongado. (Nivel 3) [34]**
7. Su infusión rápida podría causar taquicardia, ruborización, temblor y malestar estomacal.
11. No es común que aparezca hiponatremia en la mayoría de los adultos.
12. **Debido a la retención de líquidos, la DDAVP debe emplearse con precaución en niños pequeños. Su uso está contraindicado en los niños menores de 2 años con riesgo específico de convulsionar como consecuencia de edema cerebral provocado por retención de líquidos. (Nivel 4) [38,39]**
13. **Se ha informado de casos de trombosis (incluso infarto de miocardio) tras una infusión de DDVAP. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares o con riesgo de padecerlas. (Nivel 4) [33]**

Ácido tranexámico

1. El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que inhibe eficazmente la activación del plasminógeno en plasmina.
2. Fomenta la estabilidad del coágulo y es útil como terapia coadyuvante en la hemofilia y otros trastornos de la coagulación [40].
3. **El tratamiento habitual con ácido tranexámico por sí sólo no es útil para prevenir hemartrosis en la hemofilia. (Nivel 4) [40]**
4. **No obstante, es valioso para controlar hemorragias en la superficie de la piel y las mucosas (por ej., hemorragias orales, epistaxis, menorragia). (Nivel 2) [41-43]**

5. **El ácido tranexámico también resulta de especial utilidad en el contexto de cirugías dentales y puede emplearse para controlar las hemorragias orales relacionadas con la erupción o la exfoliación dentaria. (Nivel 4) [42,44]**

Posología y administración

1. Por lo general, el ácido tranexámico se administra vía oral en tabletas de 3 a 4 veces por día. También puede administrarse por infusión vía intravenosa entre 2 y 3 veces por día y también está disponible la presentación en forma de enjuague bucal.
2. En raras ocasiones pueden ocurrir trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea) como efectos secundarios, pero estos síntomas usualmente desaparecen si se reduce la dosis. Si se administra por vía intravenosa, debe infundirse lentamente ya que una inyección rápida podría provocar mareos e hipotensión.
3. También existe una fórmula en jarabe disponible para uso pediátrico. Si esta presentación no estuviera disponible, también puede triturarse una tableta y disolverla en agua limpia para uso tópico en lesiones hemorrágicas de las mucosas.
4. El ácido tranexámico suele indicarse durante 7 días a continuación de una extracción dental para evitar las hemorragias post-quirúrgicas.
5. El ácido tranexámico se excreta a través de los riñones. En caso de disfunción renal, se debe disminuir la dosis a fin de evitar una acumulación tóxica.
6. *El uso de ácido tranexámico está contraindicado para el tratamiento de hematuria*, ya que su uso puede impedir la disolución de coágulos en los uréteres, lo que llevaría a una uropatía obstructiva grave y la potencial pérdida permanente de la función renal.
7. Del mismo modo, el medicamento está contraindicado en el contexto de cirugías torácicas donde podría provocar el desarrollo de hematomas insolubles.
8. **El ácido tranexámico puede administrarse por sí solo o junto con dosis estándar de concentrados de factor de coagulación. (Nivel 4) [45]**
9. **No debe administrarse ácido tranexámico a pacientes con deficiencia de FIX tratados con concentrados de complejo de protrombina porque exacerbaría el riesgo de tromboembolismo. (Nivel 5) [46]**

10. **Si el tratamiento con ambos agentes se considera necesario, se recomienda dejar pasar por lo menos un lapso de 12 horas entre la última dosis de CCPA y la administración de ácido tranexámico. (Nivel 5) [46]**

11. **En contraste, las probabilidades de tromboembolismo son menores cuando el ácido tranexámico se emplea en combinación con factor VIIa recombinante a fin de mejorar la hemostasia. (Nivel 4) [47]**

Ácido épsilon aminocaproico

1. El ácido épsilon aminocaproico (AEAC) es similar al ácido tranexámico, pero es mucho menos utilizado porque tiene una vida media plasmática menor, es menos potente y más tóxico [40].

Posología y administración

1. El AEAC por lo general se administra por vía oral o intravenosa cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 24 g/día en adultos.
2. También existe una presentación en jarabe de 250 mg/ml.
3. Es común que produzca malestar gastrointestinal, lo que suele disminuir si se reduce la dosis.
4. La miopatía es una reacción adversa poco común, de la que se ha informado específicamente en relación con la terapia con ácido aminocaproico (pero no con ácido tranexámico), que por lo general ocurre después de la administración de altas dosis durante varias semanas.
5. Con frecuencia, la miopatía es dolorosa y está relacionada con niveles elevados de creatinina kinasa y incluso mioglobinuria.
6. Puede esperarse la recuperación total una vez que cese el tratamiento con el medicamento.

Referencias

1. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
2. Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
3. Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates, 9th edition. Facts and Figures monograph no 6. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
4. Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Petillo J, Lamou K, Sullivan JL. Factor VIII:C concentrate purified from plasma using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989 May 15;73(7):1859-63.
5. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011 May;17(3):494-9.
6. Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med* 2007;39(5):346-58.
7. Kim HC, McMillan CW, White GC, et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992;79(3):568-75.
8. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
9. Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
10. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
11. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32.
12. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. Hemophilia of Georgia, 2012. <http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2> (Accessed June 6 2012).
13. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
14. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(3):676-85.
15. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82(4):729-34.
16. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
17. Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant FIX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study. *Thrombosis and Hemostasis* 2002;87:431-5.
18. Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbrizzi F, Minichilli F, Bosch NB. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2005;11(6):583-8.
19. Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003;9(3):269-71.
20. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998 Jun;26(2):85-8.
21. O'Shaughnessy DE, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
22. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
23. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.
24. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
25. Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J, Jin R, Dubovi E, Horowitz B. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995 Dec 1;86(11):4331-6.
26. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1):S69-73.
27. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010;20:48-61.

28. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
29. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
30. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-66.
31. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105(8):3382.
32. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25-33.
33. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.
34. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82(1):87-93.
35. Khair K, Baker K, Mathias M, et al. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia* 2007;13(5):548-51.
36. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 1991;114(7):563-8.
37. Sica DA, Gehr TWG. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Safety* 2006;29:553-556.
38. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):330-2.
39. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989;31(3):199-202.
40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
41. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
42. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
43. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009;145(2):212-20.
44. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
45. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2408-14.
46. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004 Sep;10 (Suppl 2):10-6.
47. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15(2):501-8.

5 TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS ESPECÍFICAS

1. Las hemorragias en los pacientes con hemofilia pueden producirse en diferentes lugares (consulte los cuadros 1-2 y 1-3) y cada una requiere un tratamiento específico.
2. Como principio general en el caso de una hemorragia interna importante, se deberá controlar la hemoglobina y corregirla mientras que se planifican otras medidas. Las medidas de estabilidad hemodinámica, como el pulso y la presión arterial, se deberán monitorear según lo indicado.

5.1 Hemorragia articular (hemartrosis)

1. Se denomina hemorragia articular al episodio caracterizado por una rápida pérdida de la amplitud de movimientos que se asocia con cualquier combinación de los siguientes síntomas: dolor o sensación inusual en la articulación, inflamación al tacto y calor en la piel que recubre la articulación [1].
2. Frecuentemente los pacientes describen la manifestación inicial de una hemorragia articular como una sensación de cosquilleo y tirantez en la articulación. Esta “aura” precede la aparición de los signos clínicos.
3. Los primeros signos clínicos de una hemorragia articular son mayor temperatura en el área y molestia al moverse, en particular en los extremos de la amplitud de movimiento.
4. Los signos y síntomas posteriores incluyen dolor en posición de descanso, inflamación, sensibilidad al tacto y extrema pérdida de movimiento.
5. Un re-sangrado se define como el empeoramiento de la condición, ya sea durante el tratamiento o dentro de las 72 horas después de haberlo detenido [1].
6. Una articulación diana es una articulación en la que han ocurrido 3 o más hemorragias espontáneas dentro de un período de 6 meses consecutivos.
7. Luego de una hemorragia articular, la flexión suele ser la postura más cómoda, y todo intento de cambiar esta postura causa más dolor.
8. Conforme el paciente trata de evitar cualquier movimiento, se producen espasmos musculares secundarios y la articulación parece “congelada”.
9. El objetivo del tratamiento de la hemartrosis aguda es detener la hemorragia tan pronto como sea posible. Idealmente, esto debe ocurrir tan pronto el paciente reconoce el “aura”, en lugar de cuando se manifiesta claramente la inflamación y el dolor.
10. Evalúe al paciente clínicamente. Usualmente no se indican radiografías ni ultrasonido.
11. **Administre la dosis adecuada de concentrado de factor para elevar convenientemente el nivel de factor del paciente (consulte los cuadros 7-1 y 7-2). (Nivel 2) [2-5]**

CUADRO 5-1 – DEFINICIÓN DE LAS RESPUESTAS AL TRATAMIENTO DE HEMARTROSIS AGUDA [1]

Excelente	Total alivio del dolor dentro de las 8 horas y/o desaparición de los síntomas de la hemorragia después de la inyección inicial, sin que sea necesario otra terapia de reemplazo dentro de las 72 horas.
Buena	Significativo alivio del dolor y/o mejoría de los síntomas de la hemorragia dentro de las 8 horas aproximadamente de haber aplicado una sola inyección, pero requiriendo más de una dosis de terapia de reemplazo dentro de las 72 horas para lograr una resolución completa.
Moderada	Moderado alivio del dolor y/o mejoría de los síntomas de la hemorragia dentro de las 8 horas aproximadamente de haber aplicado una sola inyección inicial y requiriendo más de una inyección dentro de las 72 horas, pero sin resolución completa.
Ninguna	Sin mejoría o con mejoría mínima, o empeoramiento de la condición, dentro de las 8 horas aproximadamente después de haber aplicado la inyección inicial.

Nota: Estas definiciones de respuesta al tratamiento de una hemartrosis aguda corresponden a personas con hemofilia que no presentan inhibidores. Es posible que tales definiciones deban modificarse en el caso de pacientes con inhibidores que reciben agentes de puenteo como cobertura hemostática o pacientes que reciben concentrados de factor con una mayor vida media.

12. Se recomiendan las definiciones incluidas en el cuadro 5-1 para evaluar la respuesta al tratamiento de hemartrosis aguda [1].
13. **Instruya al paciente que debe evitar levantar pesos, aplicar compresión y elevar la articulación afectada. (Nivel 3) [4]**
14. Considere inmovilizar la articulación con un entablillado hasta que el dolor haya cedido.
15. Se pueden aplicar compresas frías o de hielo alrededor de la articulación durante 15 a 20 minutos cada cuatro a seis horas para aliviar el dolor, en caso de considerarse beneficioso. No aplicar hielo directamente sobre la piel [39].
16. **Si la hemorragia no se detiene, es posible que sea necesario realizar una segunda infusión. En ese caso, repita la mitad de la dosis inicial en 12 horas (hemofilia A) o 24 horas (hemofilia B). (Nivel 3) [4]**
17. Será necesaria una evaluación adicional si los síntomas del paciente duran más de tres días. De persistir los síntomas y los hallazgos, deberá considerarse la presencia de inhibidores, artritis séptica o fractura.
18. **Debe enfatizarse la importancia de la rehabilitación como parte activa del tratamiento de las hemorragias articulares agudas. (Nivel 2) [4,6,7]**
 - Tan pronto el dolor y la inflamación empiecen a disminuir, el paciente deberá tratar de modificar la postura de la articulación afectada, de una posición de comodidad a otra de función, disminuyendo gradualmente la flexión de la articulación e intentando extenderla por completo.
 - Lo anterior deberá hacerse, en la medida de lo posible, con contracciones musculares activas. Inicialmente y con cuidado, se podrá utilizar asistencia pasiva suave en caso de que exista inhibición muscular.
 - Se deberá fomentar el control muscular activo temprano a fin de minimizar la atrofia muscular y prevenir la pérdida crónica de movilidad articular.
 - Se deberán continuar realizando ejercicios activos y entrenamiento propioceptivo hasta que el paciente alcance la amplitud de movimiento y la funcionalidad que tenía antes de la hemorragia y los signos de sinovitis aguda hayan desaparecido [8].
 - Si se aumenta la exigencia de los ejercicios con prudencia, es posible que no sea necesario administrar un tratamiento de reemplazo de factor antes de ejercitarse.

Artrocentesis

1. **Se puede considerar realizar una artrocentesis (extracción de sangre de una articulación) en las siguientes situaciones:**
 - **una articulación con hemorragia, que se siente tensa y dolorosa y que no muestra signos de mejoría pasadas las 24 horas después de un tratamiento conservador;**
 - **dolor articular que no puede aliviarse;**
 - **evidencia de compromiso neurovascular en la extremidad;**
 - **aumento inusual en la temperatura local o sistémica y otras evidencias de infección (artritis séptica). (Nivel 3) [4,9,10]**

2. Ante una hemorragia persistente a pesar de haber administrado un adecuado tratamiento de reemplazo de factor, se deberá considerar que ello puede deberse a la presencia de inhibidores. En ese caso, antes de realizar una artrocentesis se deberá descartar la existencia de inhibidores.
3. La extracción temprana de sangre debería, en teoría, reducir los efectos nocivos en el cartílago articular [10]. Si existe una importante acumulación de sangre, también disminuirá el dolor.
4. El mejor momento para realizar una artrocentesis es inmediatamente después de una hemorragia y bajo estrictas condiciones de asepsia.
5. **Cuando sea necesario, se deberá realizar la artrocentesis bajo niveles de factor de al menos 30 a 50 UI/dl durante 48 a 72 horas. No se debe proceder con la artrocentesis cuando no es posible realizar dicho reemplazo de factor. Ante la presencia de inhibidores, se deben utilizar otros agentes hemostáticos adecuados para el procedimiento, según sea necesario. (Nivel 3) [4]**
6. Debe utilizarse una jeringa de diámetro grande, por lo menos calibre 16.
7. La articulación deberá inmovilizarse con una compresión leve.
8. Se deberá evitar soportar peso durante 24 a 48 horas.
9. Se debe proceder con la fisioterapia como se describe anteriormente.

5.2 Hemorragia muscular

1. Las hemorragias musculares pueden aparecer en cualquier músculo del cuerpo, habitualmente por un golpe directo o un estiramiento repentino.
2. Se define como hemorragia muscular cualquier episodio hemorrágico en un músculo, determinado clínicamente y/o mediante estudios de imágenes, generalmente relacionado con dolor y/o inflamación y disfunción, por ejemplo, cojear como resultado de una hemorragia en una pantorrilla [1].
3. Son fundamentales la identificación temprana y el tratamiento adecuado de las hemorragias musculares a fin de prevenir contracturas permanentes, re-sangrados y pseudotumores.
4. Las hemorragias musculares que ocurren en lugares asociados con compromiso neurovascular, como los grupos de los músculos flexores profundos de las extremidades, deben tratarse de inmediato para prevenir daño permanente y pérdida de función. Estos grupos incluyen:
 - el músculo iliopsoas (riesgo de parálisis del nervio femorocutáneo, crural y femoral);
 - los compartimentos superior posterior y posterior profundo de la parte inferior de la pierna (riesgo de lesiones al nervio tibial posterior y al nervio peroneo profundo);
 - el grupo flexor de los músculos del antebrazo (riesgo de contractura isquémica de Volkmann).
5. También pueden ocurrir hemorragias en músculos más superficiales como el bíceps braquial, los izquiotibiales (tríceps sural), gastrocnemio, quádriceps y glúteos.
6. Los síntomas de las hemorragias musculares son:
 - dolor muscular;
 - mantener la extremidad en una posición cómoda;
 - dolor intenso al estirar el músculo;
 - dolor si se contrae activamente el músculo;
 - tensión y sensibilidad al palpar y posible inflamación.
7. **Eleve el nivel de factor del paciente tan pronto como sea posible, idealmente cuando el paciente reconoce los primeros síntomas de incomodidad o después del traumatismo. En caso de compromiso neurovascular, mantenga los niveles de cinco a siete días, o más, según se manifiesten los síntomas (consulte los cuadros 7-1 y 7-2). (Nivel 3) [11-13]**
8. Descanse la parte lesionada y eleve la extremidad.
9. Entablille el músculo en una posición cómoda y ajuste a una posición en función de como el dolor lo permita.
10. Se pueden aplicar compresas frías o de hielo alrededor del músculo por 15 a 20 minutos cada cuatro a seis horas para aliviar el dolor si se considera beneficioso. No aplicar hielo directamente sobre la piel.

11. **A menudo se deben repetir las infusiones durante dos o tres días o mucho más cuando se producen hemorragias en lugares críticos que causan síndromes compartimentales y cuando se requiera una rehabilitación prolongada. (Nivel 5) [14,15]**
12. **El paciente debe ser monitoreado continuamente por si desarrolla compromiso neurovascular; en ese caso, es posible que sea necesario realizar una fasciotomía. (Nivel 5) [16,17]**
13. Dado que las hemorragias musculares pueden causar una considerable pérdida de sangre se debe revisar el nivel de hemoglobina y corregir si fuera necesario.
14. **La fisioterapia debe comenzarse tan pronto el dolor cede y aumentarse gradualmente hasta recuperar por completo la función, fortaleza y longitud del músculo. (Nivel 4) [12,18]**
15. Durante este proceso es prudente aplicar una cobertura de factor salvo que el fisioterapeuta tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia. Podrían ser necesarios una serie de yesos o entablillados. Será necesario utilizar aparatos ortopédicos de apoyo si se han afectado los nervios.
16. Mayor dolor durante la terapia física puede sugerir un re-sangrado, por ello, se deberá evaluar al paciente con regularidad [19].

Hemorragia en el iliopsoas

1. Este tipo de hemorragia muscular tiene una presentación singular. Los síntomas pueden incluir dolor en el abdomen inferior, la ingle y/o la región lumbar y

dolor al extender la articulación de la cadera, pero no al rotarla. Puede haber parestesia en la parte medial del muslo u otros síntomas de compresión del nervio femoral tales como pérdida del reflejo rotuliano y debilidad del cuádriceps. Los síntomas podrían ser iguales a los de una apendicitis aguda, incluso signo de Blumberg positivo.

2. **Eleve de inmediato el nivel de factor del paciente. Mantenga los niveles durante cinco a siete días o más, según lo indiquen los síntomas (consulte los cuadros 7-1 y 7-2). (Nivel 4) [20-22]**
3. **Hospitalice al paciente para observarlo y controlar el dolor. Se deberá mantener reposo en cama absoluto. No se permite deambular con muletas ya que para ello es necesario contraer el músculo. (Nivel 4) [20-22]**
4. **Es útil confirmar el diagnóstico y monitorear la recuperación con un estudio de imagen (ultrasonografía, tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética). (Nivel 4) [20-22]**
5. **Limite la actividad del paciente hasta que desaparezca el dolor y mejore la extensión de la cadera. Es fundamental contar con un programa de fisioterapia cuidadosamente supervisado para recuperar por completo la actividad y la función y evitar un re-sangrado. Se recomienda recuperar completamente la extensión de la cadera antes de retomar todas las actividades. (Nivel 4) [20-22]**
6. En caso de que el déficit neuromuscular residual persista, es posible que sea necesario recurrir al uso de aparatos ortopédicos.

5.3 Hemorragia en el sistema nervioso central/traumatismo craneal

1. *Esta es una emergencia médica. Administre tratamiento antes de evaluar.*
2. Todos los casos sospechados o confirmados de lesiones craneales post-traumáticas, y dolores de cabeza importantes deben tratarse como si fueran hemorragias intracraneales. Un dolor fuerte y repentino en la espalda puede estar relacionado con una hemorragia alrededor de la médula espinal. No espere a que aparezcan más síntomas, o resultados radiológicos o de laboratorio.
3. **Cuando exista un traumatismo importante o ante los primeros síntomas, eleve inmediatamente el**

nivel de factor del paciente. La administración de dosis adicionales dependerá de los resultados de las pruebas de imagen. Mantenga el nivel de factor hasta que se defina la etiología. De confirmarse una hemorragia, mantenga el nivel de factor adecuado durante 10 a 14 días (consulte los cuadros 7-1 y 7-2). (Nivel 4) [23,24]

4. **Una hemorragia intracraneal puede indicar la necesidad de profilaxis secundaria prolongada (de tres a seis meses), en particular cuando se ha observado un alto riesgo relativo de recurrencia (por ejemplo, en el caso de infección por VIH). (Nivel 3) [23,25,26]**

5. **Se requiere evaluación médica inmediata y hospitalización. Debe realizarse una tomografía computarizada o estudios de resonancia magnética del cerebro. Se deberá hacer una interconsulta neurológica en forma temprana.** (Nivel 4) [27,28]
6. Un dolor de cabeza grave podría ser también síntoma de meningitis en pacientes inmunocomprometidos.

5.4 Hemorragia en cuello y garganta

1. *Esta es una emergencia médica ya que puede causar obstrucción de vías aéreas. Administre tratamiento antes de evaluar.*
2. **Ante un traumatismo o síntomas importantes, eleve inmediatamente el nivel de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor hasta que desaparezcan los síntomas (consulte los cuadros 7-1 y 7-2).** (Nivel 4) [15,29,30]
3. **Es indispensable la hospitalización y evaluación por un especialista.** (Nivel 5) [15]
4. Para evitar hemorragias en pacientes con amigdalitis grave, podría estar indicado el tratamiento con factor, además de un cultivo de bacterias y tratamiento con antibióticos adecuados.

5.5 Hemorragia gastrointestinal (GI) aguda

1. **Eleve inmediatamente los niveles de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor hasta que se haya detenido la hemorragia y se defina la etiología (consulte los cuadros 7-1 y 7-2).** (Nivel 4) [31,32]
2. Una hemorragia gastrointestinal aguda se puede presentar como hematemesis, hematoquecia o melena.
3. En caso de síntomas de hemorragia GI y/o hemorragia abdominal aguda, será necesaria una evaluación médica y posiblemente hospitalización.
4. Se deberán monitorear los niveles de hemoglobina con regularidad. Trate la anemia o choque, según sea necesario.
5. Administre tratamiento para la causa de la hemorragia, según lo indicado.
6. Puede utilizarse AEAC o ácido tranexámico como terapia coadyuvante para pacientes con deficiencia de FVIII y para aquellos con deficiencia de FIX que *no* están recibiendo tratamiento con concentrados de complejo de protrombina.

5.6 Hemorragia abdominal aguda

1. Una hemorragia abdominal aguda (incluso retroperitoneal) puede aparecer con dolor abdominal y distensión y confundirse con varios cuadros infecciosos o quirúrgicos. También puede aparecer como íleo paralítico. Podría ser necesario realizar estudios radiológicos adecuados.
2. **Eleve inmediatamente los niveles de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor (consulte los cuadros 7-1 y 7-2) hasta que pueda definirse la etiología y enseguida administre el tratamiento adecuado en consulta con un especialista.** (Nivel 4) [15,29,30]

5.7 Hemorragia oftalmológica

1. Esta es una afección poco común a menos que esté relacionada con un traumatismo o una infección.
2. **Eleve inmediatamente el nivel de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor según lo indicado (consulte los cuadros 7-1 y 7-2).** (Nivel 4) [15,29,30]
3. El paciente debe ser evaluado por un oftalmólogo lo antes posible.

5.8 Hemorragia renal

1. **En caso de hematuria indolora, trate con reposo absoluto en cama e hidratación intensa (3 litros/m² de superficie corporal) durante 48 horas. Evite la DDAVP al hidratar en forma intensiva. (Nivel 4) [33]**
2. **Si el paciente refiere dolor o presenta hematuria macroscópica persistente, eleve los niveles de factor (consulte los cuadros 7-1 y 7-2) y monitoree si aparecen coágulos y obstrucción urinaria. (Nivel 4) [33,34]**
3. **No utilice agentes antifibrinolíticos. (Nivel 4) [33]**
4. La evaluación de un urólogo es indispensable si la hematuria (macro o microscópica) persiste o si los episodios se repiten para determinar si existe una causa local.

5.9 Hemorragia oral

1. Ante los primeros síntomas, es fundamental consultar con un dentista o cirujano oral y maxilofacial para determinar el origen de la hemorragia. Las causas más comunes son:
 - extracción dental;
 - sangrado gingival a menudo causado por mala higiene bucal;
 - traumatismo.
2. Se deben considerar tratamientos locales para tratar la hemorragia. Éstos pueden incluir:
 - presión directa sobre el área con una gaza húmeda, manteniendo la presión durante al menos 15 minutos;
 - suturas para cerrar la herida;
 - aplicación de agentes hemostáticos locales;
 - antibióticos, en particular en el caso de sangrado gingival debido a mala higiene bucal;
 - uso de AEAC o tranexámico como enjuague bucal.
3. Una dosis adecuada de paracetamol común/acetaminofeno ayudará a controlar el dolor.
4. **No se deben usar sistemáticamente agentes antifibrinolíticos en pacientes con deficiencia de FIX que reciben tratamiento con grandes dosis de concentrados de complejo de protrombina o en pacientes con inhibidores tratados con concentrados de complejo de protrombina activados (CCPA). (Nivel 4) [35,36]**
5. Es posible que sea necesario recurrir a terapia de reemplazo de factor según lo indique el centro de hemofilia.
6. **Se debe utilizar AEAC oral o ácido tranexámico si fuera adecuado. (Nivel 4) [37,38]**
7. Indique al paciente que evite tragar sangre.
8. Indique al paciente que evite enjuagues bucales hasta que haya pasado un día después de que la hemorragia se detuvo.
9. Indique al paciente que coma una dieta blanda por unos días.
10. Evalúe al paciente y administre tratamiento para anemia, si fuera necesario.

5.10 Epistaxis

1. Coloque la cabeza del paciente hacia adelante, de modo tal de no tragar sangre y solicítele que expela suavemente los coágulos débiles. Deberá aplicarse presión firme a la parte anterior suave de la nariz, con una gasa humedecida en agua helada, durante 10 a 20 minutos.
2. A menudo no es necesario recurrir a la terapia de reemplazo de factor salvo que la hemorragia sea grave o recurrente [15,29].
3. Los medicamentos antihistamínicos y descongestivos son útiles en caso de hemorragias específicamente relacionadas con alergias, infecciones del tracto respiratorio superior o cambios estacionales.
4. Si la hemorragia es prolongada o se repite con frecuencia, evalúe una posible anemia y administre el tratamiento adecuado.
5. Resulta útil aplicar AEAC o ácido tranexámico localmente con una gaza húmeda.
6. Consulte a un otorrinolaringólogo si la hemorragia fuera persistente o recurrente. Podría ser necesario realizar un taponamiento nasal anterior o posterior a fin de controlar la hemorragia.
7. Las epistaxis a menudo pueden prevenirse aumentando la humedad del entorno, aplicando geles (por ejemplo, vaselina o gel/gotas salinas) en la mucosa nasal a fin de conservar la humedad, o administrando spray salino.

5.11 Hemorragia en tejidos blandos

1. Los síntomas dependerán del lugar donde se produce la hemorragia.
2. Para la mayoría de las hemorragias en tejidos blandos superficiales, no es necesario recurrir a la terapia de reemplazo de factor. La aplicación de hielo y presión firme podría ser útil [15,29].
3. Evalúe la gravedad de la hemorragia y la posibilidad de lesiones musculares o neurovasculares. Asegúrese de que no haya traumatismos en cavidades que contienen órganos vitales, como cabeza o abdomen.
4. Una hemorragia compartimental abierta, por ejemplo en la cavidad retroperitoneal, escroto, nalgas o muslos, puede causar considerable pérdida de sangre. Si se sospechara una de estas situaciones, administre inmediatamente tratamiento con factor.
5. Se deben monitorear de manera regular los niveles de hemoglobina y los signos vitales.

5.12 Laceraciones y abrasiones

1. El tratamiento de las laceraciones superficiales incluye limpieza de la herida, luego aplicación de presión y vendaje esterilizado.
2. **En el caso de laceraciones profundas, eleve el nivel de factor (consulte los cuadros 7-1 y 7-2) y luego suture. (Nivel 4) [15,29,30]**
3. Las suturas se pueden retirar habiéndose aplicado una cobertura de concentrado de factor.

Referencias

1. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).
2. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980 Jan 26;1(8161):169-71.
3. 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* 1983a;5(2):157-63.
4. 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.
5. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
6. 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(1):43-54.
7. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia 2006.
8. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
9. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.
10. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
11. 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* 1983b;65-B(1):19-23.
12. 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.
13. 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.
14. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.

15. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissingner C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010 Aug;39(2):158-65.
16. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck JV, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):132-5.
17. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol* 2008;45(2 Suppl 1):S58-63.
18. 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.
19. Beeton K, Cornwell J, Alltree J. Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia, 2nd edn. World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph 24. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
20. 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.
21. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463-7.
22. 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.
23. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84.
24. 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.
25. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, Mutlu FT, Karakukcu M. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27(11):1963-6.
26. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, Coppola A, Castaman G, Mannucci PM; the Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012 18(1):39-45.
27. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period--the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552-9.
28. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):406-10.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995 Dec;21(6):531-8.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med* 1980 Sep;9(9):476-9.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
32. 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.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003;70(6):410-2.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1988 Dec;85(6):861-3.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
37. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
38. Vinall C, Stassen LF. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc* 2008 Feb-Mar;54(1):24-8.
39. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14:823-7.

6 COMPLICACIONES DE LA HEMOFILIA

6.1 Complicaciones musculo-esqueléticas

1. Los lugares más comunes de hemorragias son las articulaciones y los músculos de las extremidades.
2. Dependiendo de la gravedad del trastorno, los episodios hemorrágicos pueden ser frecuentes y no tener causa aparente (consulte el cuadro 1-1).
3. En un niño con hemofilia grave, la primera hemartrosis espontánea típicamente ocurre cuando comienza a gatear y caminar: por lo general antes de los dos años de edad, aunque en ocasiones podría presentarse posteriormente.
4. Sin tratamiento adecuado, las hemorragias repetidas ocasionarán deterioro progresivo de articulaciones y músculos, una grave pérdida de función debida a la pérdida de movilidad, atrofia muscular, dolor, deformidad articular y contracturas dentro de la primera o segunda década de vida [1,2].
5. En algunos casos, los inhibidores COX-2 pueden ser útiles.
6. Durante las primeras etapas, se conserva la amplitud de movilidad. La hemartrosis se puede diferenciar de la sinovitis a través de un examen físico detallado de la articulación.
7. La presencia de hipertrofia sinovial puede confirmarse mediante un ultrasonograma o imágenes de resonancia magnética (IRM). Las radiografías simples y particularmente las IRM ayudarán a definir la magnitud de los cambios osteocondrales.
8. Con hemorragias repetidas, la membrana sinovial se inflama en forma crónica y se hipertrofia y la articulación aparece inflamada (esta inflamación por lo general no es tensa ni particularmente dolorosa): esta es la sinovitis crónica.
9. A medida que la inflamación aumenta, el daño articular, la atrofia muscular y la pérdida de movilidad progresarán hacia una artropatía hemofílica crónica.

Sinovitis

1. Luego de un episodio de hemartrosis aguda, la membrana sinovial se inflama, está hiperémica y extremadamente friable.
 2. Si la sinovitis aguda no se trata, es posible que la hemartrosis se repita [1,2].
 3. Durante esta etapa, la articulación necesita protección con un entablillado o vendaje de compresión.
 4. Las actividades deben restringirse hasta que la inflamación y la temperatura de la articulación vuelvan a valores normales
- 10. El objetivo del tratamiento es desactivar la membrana sinovial lo más pronto posible y preservar la función articular. (Nivel 5) [3,4]** Las opciones incluyen:
- **terapia de reemplazo de factor, idealmente administrada con la frecuencia y dosis suficientes para prevenir hemorragias recurrentes (Nivel 2) [5-8].**
 - Si hay concentrados disponibles en dosis suficientes, los regímenes cortos (6 a 8 semanas) de profilaxis secundaria con fisioterapia intensiva son provechosos.

- **Fisioterapia (Nivel 2) [9,10]**, que incluye:
 - ejercicios diarios para mejorar la fortaleza muscular y conservar el movimiento articular;
 - modalidades para reducir la inflamación secundaria, de existir [11];
 - entrenamiento funcional [12].
- **Un régimen de AINE (inhibidores COX-2), que puede reducir la inflamación. (Nivel 2) [13,14]**
- Aparatos ortopédicos de apoyo que permiten que la articulación se mueva pero limitan el movimiento en los extremos del rango donde se puede pinzar la membrana sinovial, previniendo así nuevas hemorragias [15].
- Sinovectomía.

Sinovectomía

1. **De persistir la sinovitis crónica con hemorragias recurrentes y frecuentes que no pueden controlarse de otra manera, se debe considerar la sinovectomía. Las opciones de sinovectomía incluyen sinoviórtesis química o radioisotópica y sinovectomía artroscópica o de cirugía abierta. (Nivel 4) [16,17]**
2. La sinovectomía no quirúrgica es el procedimiento de preferencia.
3. **La sinovectomía radioisotópica con un emisor beta puro (fósforo-32 o ytrio-90) es muy eficaz, causa pocos efectos secundarios y se puede realizar en un entorno de atención ambulatoria. (Nivel 4) [18,19]**
 - A menudo es suficiente una sola dosis de factor de coagulación para una única inyección del isótopo.
 - La rehabilitación es menos intensa que la que le sigue a una sinovectomía quirúrgica pero aún es necesaria para ayudar al paciente a recuperar fortaleza, propiocepción y uso funcional normal de la articulación.
4. Si no se cuenta con un radioisótopo, la sinovectomía química con rifampicina o clorhidrato de oxitetraciclina es una alternativa adecuada [20,21].
 - La sinovectomía química requiere inyecciones semanales hasta que se controle la sinovitis.
 - Para estas dolorosas inyecciones, se necesita administrar xilocaína por vía intraarticular unos minutos antes de aplicar la inyección del agente esclerosante, analgésicos orales (una combinación de acetaminofeno/paracetamol y un opioide) y una dosis de concentrado de factor antes de cada inyección.
5. La sinovectomía quirúrgica, ya sea abierta o artroscópica, requiere de un importante suministro de factor de coagulación para la cirugía y para el largo período de rehabilitación. El procedimiento debe ser realizado por un equipo experimentado en un centro de tratamiento de hemofilia comprometido. Sólo se considera cuando otros procedimientos menos invasivos e igualmente eficaces no han tenido éxito.

Artropatía hemofílica crónica

1. La artropatía hemofílica crónica puede aparecer en cualquier momento a partir de la segunda década de vida (algunas veces antes), dependiendo de la gravedad de las hemorragias y su tratamiento.
2. El proceso comienza por los efectos inmediatos de la presencia de sangre en el cartílago articular durante la hemartrosis [1,2] y se refuerza con la sinovitis crónica persistente y hemartrosis recurrentes, lo que causa un daño irreversible.
3. Conforme avanza la pérdida de cartílago, se desarrolla una afección artrítica progresiva que incluye:
 - contracturas secundarias de tejido blando;
 - atrofia muscular;
 - deformidades angulares.
4. La deformidad también puede incrementar por las contracturas luego de hemorragias musculares o neuropatía.
5. Es común la pérdida de movilidad, siendo las contracturas de flexión las que causan la mayor pérdida significativa de función.
6. La movilidad articular y el sostener peso pueden ser extremadamente dolorosos.
7. A medida que la articulación se deteriora, la inflamación disminuye a causa de la fibrosis progresiva de la membrana sinovial y la cápsula.
8. Si la articulación se anquilosa, el dolor puede disminuir o desaparecer.
9. Las características radiográficas de la artropatía hemofílica crónica dependen de la etapa del involucramiento.

- Las radiografías solamente mostrarán cambios osteocondrales tardíos [22,23].
 - Los estudios de ultrasonido o imágenes de resonancia magnética mostrarán los cambios tempranos osteocondróticos y de tejido blando [24-26].
 - La disminución del espacio del cartílago oscilará desde mínima hasta pérdida completa.
 - Aparecerán erosiones óseas y quistes óseos subcondrales provocando el colapso de superficies articulares, las cuales pueden causar deformidades angulares.
 - Puede haber anquilosis fibrosa/ósea [27].
10. Los objetivos del tratamiento son mejorar la función articular, mitigar el dolor y ayudar al paciente para continuar/retomar las actividades normales de la vida cotidiana.
11. Las opciones de tratamiento para la artropatía hemofílica crónica dependerán de:
- la etapa de la condición;
 - los síntomas del paciente;
 - el impacto en su estilo de vida y habilidades funcionales;
 - los recursos disponibles.
12. **El dolor deberá controlarse con analgésicos adecuados. Pueden usarse ciertos inhibidores COX-2 para mitigar el dolor de la artritis (ver ‘Manejo del dolor’, página 15). (Nivel 2) [13,14]**
13. **La fisioterapia supervisada y enfocada a preservar la fortaleza muscular y la habilidad funcional constituye una parte muy importante del tratamiento en esta etapa. Podría ser necesaria la profilaxis secundaria si aparecen hemorragias recurrentes como resultado de la fisioterapia. (Nivel 2) [9,10]**
14. Otras técnicas de tratamiento conservadoras incluyen:
- series de yesos a fin de ayudar a corregir las deformidades [28,29];
 - ortesis y aparatos ortopédicos para apoyar articulaciones inestables y dolorosas [15];
 - soportes para caminar o moverse para disminuir el esfuerzo en las articulaciones que llevan peso;
 - adaptaciones en la casa, escuela o trabajo para permitir la participación en las actividades de la comunidad y facilitar las actividades de la vida diaria [30].
15. Si estas medidas conservadoras no logran mitigar el dolor y mejorar la función de manera satisfactoria, podría considerarse una intervención quirúrgica. Los procedimientos quirúrgicos, dependiendo de la afección específica que necesita corregirse, pueden incluir:
- liberación de tejido blando extra-articular para el tratamiento de contracturas;
 - artroscopía para liberar adhesiones intra-articulares y corregir la compresión [31];
 - osteotomía para corregir una deformidad angular;
 - prótesis articulares de reemplazo, en casos graves que afectan una articulación grande (rodilla, cadera, hombro, codo) [32];
 - sinovectomía del codo con escisión de la cabeza radial [33];
 - artrodesis del tobillo, con resultados excelentes para mitigar el dolor y corregir la deformidad, y mejorar notablemente la función. Los recientes avances en la cirugía de reemplazo del tobillo podrían ofrecer una alternativa para personas con hemofilia en el futuro [34,35].
16. **Para realizar cualquier procedimiento quirúrgico deberá contarse con recursos adecuados, incluyendo concentrados de factor suficientes y rehabilitación post-operatoria. (Nivel 3) [36-38]**

Principios de fisioterapia/medicina física en hemofilia

1. Los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales y/o fisiatras deben ser parte del equipo básico de tratamiento de la hemofilia. Su involucramiento con pacientes y familiares debe comenzar al momento del diagnóstico, y continúan siendo importantes para el paciente durante toda su vida.
2. Su papel en el manejo del paciente con hemofilia incluye lo siguiente [9,39-41]:
 - Evaluación:
 - determinación del lugar de una hemorragia aguda;
 - evaluación regular durante toda la vida;
 - evaluación pre-quirúrgica.
 - Educación:
 - del paciente y su familia en relación con las complicaciones músculo-esqueléticas y su tratamiento;

- del personal escolar en relación con las actividades adecuadas para el niño, la atención inmediata en caso de hemorragia y modificaciones en actividades que pueden ser necesarias luego de un episodio hemorrágico.
- Tratamiento de hemorragias agudas, sinovitis crónica y artropatía crónica, utilizando una variedad de técnicas que incluyen hidroterapia, calor, hielo, estimulación eléctrica del nervio, diatermia pulsada, ultrasonido, además de varios tipos de ortesis para mitigar el dolor y restaurar la función.

Pseudotumores

1. El pseudotumor es una condición inherente a la hemofilia que puede poner en riesgo las extremidades o la vida, que ocurre como resultado del tratamiento inadecuado de una hemorragia en tejido blando, generalmente en un músculo adyacente al hueso, el cual podría verse afectado de manera secundaria. Se presenta más comúnmente en un hueso largo o en la pelvis.
2. Si no recibe tratamiento, el pseudotumor puede alcanzar un tamaño enorme, provocando presión sobre las estructuras neurovasculares adyacentes así como fracturas patológicas. Puede desarrollarse una fístula en la piel que lo cubre.
3. El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo físico de una masa localizada.
4. Los resultados radiográficos incluyen una masa de tejido suave con destrucción ósea adyacente.
5. Mediante tomografía computarizada o IRM puede obtenerse una evaluación más detallada y precisa de un pseudotumor.
6. El tratamiento depende del tamaño, lugar, tasa de crecimiento y su efecto en las estructuras adyacentes. Las opciones incluyen terapia de reemplazo de factor y monitoreo, aspiración y ablación quirúrgica.
 - **Se recomienda un tratamiento de reemplazo de factor por seis semanas, seguido por otra IRM. Si el tumor está disminuyendo, continuar con el factor y repetir la IRM durante tres ciclos. (Nivel 4) [42,43]**
 - Proceder con la cirugía si fuera necesario, que será mucho más fácil si el tumor ha disminuído.
 - **Algunas lesiones pueden curarse con aspiración del pseudotumor seguida de inyecciones de goma**

de fibrina, embolización arterial o radioterapia. Para otras, es posible que deba recurrirse a una cirugía. (Nivel 4) [44,45]

- Las escisiones quirúrgicas, incluyendo amputaciones de extremidades, pueden ser necesarias en caso de pseudotumores grandes, particularmente si erosionan huesos grandes. Los pseudotumores abdominales grandes constituyen un reto especial en el tratamiento quirúrgico de la hemofilia; la cirugía debe realizarla solamente un equipo con experiencia en hemofilia.

Fracturas

1. Las fracturas en personas con hemofilia no son frecuentes, posiblemente debido a los menores niveles de movilidad e de intensidad de las actividades [46]. Sin embargo, una persona con artropatía hemofílica puede correr el riesgo de fracturas alrededor de las articulaciones con una significativa pérdida de movimiento y en huesos con osteoporis.
2. **El tratamiento de una fractura requiere la administración inmediata de terapia de reemplazo de factor. (Nivel 4) [46-48]**
3. **Se deben elevar los niveles de factor de coagulación a por lo menos 50% y mantenerse de tres a cinco días. (Nivel 4) [3,46-48]**
4. Pueden mantenerse niveles menores de 10 a 14 días, mientras se estabiliza la fractura y para prevenir hemorragias en el tejido blando.
5. El manejo debe corresponder al tipo de fractura y en caso de cirugía deberá aplicarse una cobertura adecuada de concentrados de factor de coagulación.
6. **Se debe evitar el uso de yesos circunferenciales; se prefieren los entablillados. (Nivel 4) [46]**
7. Las fracturas compuestas/infectadas pueden requerir fijadores externos [49].
8. **Se debe evitar una inmovilización prolongada que puede provocar considerable limitación de la amplitud de movimiento en articulaciones adyacentes. (Nivel 4) [46,47]**
9. La fisioterapia deberá comenzar tan pronto como la fractura se haya estabilizado a fin de restaurar la amplitud de movimiento, la fortaleza muscular y la función [39].

Principios de cirugía ortopédica en hemofilia

En relación con importantes consideraciones sobre la realización de procedimientos quirúrgicos en personas con hemofilia, consulte “Procedimientos quirúrgicos e invasivos”, en la página 16. En cuanto a la cirugía ortopédica cabe tener en cuenta los siguientes aspectos específicos:

1. Los cirujanos ortopédicos deben haber recibido un entrenamiento específico en el manejo quirúrgico de personas con hemofilia [3].
2. **Se debe considerar realizar cirugías electivas múltiples en forma simultánea o escalonada de modo tal de usar los concentrados de factor de manera prudente. (Nivel 3) [50]**
3. **Se pueden usar promotores de la coagulación de aplicación local, como la goma de fibrina que es útil para controlar la pérdida de sangre cuando se opera en campos quirúrgicos extensos. (Nivel 3) [36,51,52]**
4. **La atención post-operatoria de los pacientes con hemofilia requiere de una supervisión más estrecha del dolor y a menudo mayores dosis de analgésicos en el periodo post-operatorio inmediato. (Nivel 5) [36]**
5. Una buena comunicación con el equipo de rehabilitación post-operatorio es fundamental [39]. Conocer los detalles de la cirugía realizada y el estado intraoperatorio de las articulaciones facilita la planificación de un programa de rehabilitación adecuado.
6. La rehabilitación post-operatoria debe estar a cargo de un fisioterapeuta con experiencia en el manejo de la hemofilia.
7. Es posible que la rehabilitación deba avanzar más lentamente en personas con hemofilia.
8. El control adecuado del dolor resulta ser fundamental a fin de permitir una adecuada movilización y ejercitación.
9. Estos principios también se aplican a la fijación de fracturas y escisión de pseudotumores.

6.2 Inhibidores

1. “Inhibidores” en hemofilia se refiere a los anticuerpos IgG que neutralizan los factores de la coagulación.
2. En la era actual en la cual los concentrados de factor de coagulación son sometidos a inactivación viral adecuada, se considera que los inhibidores contra el FVIII o el FIX son la complicación más grave en relación con el tratamiento de la hemofilia.
3. Se debe sospechar la presencia de un inhibidor nuevo en cualquier paciente que no responda clínicamente a los factores de coagulación, en particular si anteriormente respondió a ellos. En esta situación, se disminuye seriamente la expectativa de recuperación y de vida media del factor de coagulación transfundido.
4. Los inhibidores se presentan con mayor frecuencia en personas con hemofilia grave que en aquellas con hemofilia leve o moderada.
5. La incidencia acumulativa (es decir, el riesgo durante la vida) de desarrollar un inhibidor en el caso de la hemofilia A grave está en el rango del 20 al 30% y aproximadamente del 5 al 10% en casos de hemofilia leve o moderada [53-54].
6. En la hemofilia A grave, la edad media de desarrollo de inhibidores es de tres años o menos en países desarrollados. En la hemofilia A leve o moderada, se encuentra cerca de los 30 años de edad, y a menudo aparece junto con una exposición intensiva al FVIII en cirugía [55,56].
7. En el caso de la hemofilia grave, los inhibidores no afectan el lugar, la frecuencia o la gravedad de la hemorragia. En la hemofilia leve o moderada, el inhibidor puede neutralizar el FVIII endógeno, convirtiendo con eficacia el fenotipo del paciente a grave.
8. Las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia leve o moderada que se complican por la presencia de un inhibidor frecuentemente se asemejan a aquellas que aparecen en pacientes con hemofilia A adquirida (debido a autoanticuerpos al FVIII), con mayor predominancia de sitios hemorrágicos mucocutáneos, urogenitales y gastrointestinales [57]. En consecuencia, el riesgo de complicaciones graves o incluso la muerte debido a una hemorragia puede ser significativa en estos pacientes.
9. Los inhibidores son mucho menos frecuentes en la hemofilia B y ocurren en menos del 5% de los individuos afectados [58].

10. En todos los casos, los inhibidores dificultan el tratamiento con concentrados de factor de reemplazo. Por lo tanto, los pacientes tratados con terapia con un factor de coagulación deben someterse a pruebas para detectar el desarrollo de inhibidores.
11. **La confirmación de la presencia de un inhibidor y la cuantificación del título se realiza en el laboratorio, preferentemente utilizando la prueba de Bethesda con la modificación de Nijmegen (consulte 'Pruebas de inhibidores', en la página 32). (Nivel 1) [59,60]**
12. **En el caso de los niños, se deben realizar pruebas para detectar inhibidores una vez cada cinco días de exposición hasta los 20 días de exposición, cada 10 días de exposición entre los 21 y 50 días de exposición, y al menos dos veces por año hasta los 150 días de exposición. (Nivel 5) [61]**
13. **En el caso de adultos con más de 150 días de exposición, además del control cada 6 a 12 meses, toda falta de respuesta a una terapia de reemplazo de factor en un paciente que anteriormente respondía es una indicación para evaluar la presencia de un inhibidor. (Nivel 3) [56,62-64]**
14. **La medición de los inhibidores también debe hacerse en todos los pacientes que han sido tratados intensivamente durante más de cinco días, dentro de las cuatro semanas de la última infusión. (Nivel 4) [63,65]**
15. **También se deben realizar pruebas de detección de inhibidores antes de cirugías o si los análisis de recuperación no muestran los resultados esperados, y cuando la respuesta clínica al tratamiento de hemorragia es menor a la ideal en el período postoperatorio. (Nivel 2) [53,63,66]**
16. Un inhibidor es de baja respuesta cuando su nivel se mantiene en < 5 UB/ml, mientras que se lo define de alta respuesta cuando su nivel es de ≥ 5 UB/ml.
17. Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes. Si no se les trata durante un período prolongado, los niveles de título pueden caer o incluso ser imposibles de detectar, pero habrá una respuesta anamnésica recurrente en tres a cinco días cuando se apliquen productos de factor específicos.
18. Algunos inhibidores de título bajo pueden ser pasajeros y desaparecer dentro de los seis meses de su observación inicial, a pesar de una reciente exposición antigénica con concentrado de factor.
19. Los inhibidores de título muy bajo podrían no detectarse con la prueba Bethesda, pero sí con una mala recuperación y/o una vida media reducida (T-1/2) luego de infusiones con concentrado de factor de coagulación.

Manejo de hemorragias

1. **El manejo de hemorragias en pacientes con inhibidores debe realizarse en consulta con un centro experimentado en el manejo de tales pacientes. (Nivel 5) [63,67]**
2. **La elección del producto para tratar la hemorragia debe basarse en los títulos del inhibidor, registros de respuesta clínica al producto, y lugar y naturaleza de la hemorragia. (Nivel 4) [63,68]**
3. **Los pacientes con inhibidores de baja respuesta pueden recibir tratamiento con terapia de reemplazo de factor en dosis mucho más elevadas, de ser posible, a fin de neutralizar el inhibidor con una actividad de factor excesiva y detener la hemorragia. (Nivel 4) [63,68]**
4. **Los pacientes con antecedentes de inhibidores de alta respuesta, pero con títulos bajos, pueden recibir tratamiento similar al administrado en una emergencia, hasta que ocurra una respuesta anamnésica, por lo general en un lapso de tres a cinco días, que impedirá continuar el tratamiento con concentrados que sólo incluyen el factor faltante. (Nivel 4) [63,68]**
5. El factor VIII porcino preparado del plasma de cerdos ha sido efectivo para detener las hemorragias en algunos pacientes. La preparación derivada de plasma está siendo suplantada por un concentrado de factor VIII porcino recombinante que actualmente está siendo sometido a ensayos clínicos.
6. Con un nivel de inhibidores de ≥ 5 UB, hay pocas probabilidades de que la terapia de reemplazo de factor específica sea eficaz para vencer al inhibidor si no se administran infusiones continuas de dosis sumamente altas.
7. Entre los medicamentos alternativos se incluyen los agentes de puenteo como el factor VII recombinante activado (rFVIIa) y concentrados de complejo de protrombina (CCP), incluyendo su forma activada (CCPA).

8. **Se ha observado que la eficacia de dos dosis de factor VIIa recombinante y una dosis de CCPA para el tratamiento de hemorragias articulares es prácticamente equivalente. (Nivel 2) [69]**
 9. **Sin embargo, cabe destacar que algunos pacientes responden mejor a un agente que a otro, lo que resalta la necesidad de individualizar la terapia. (Nivel 2) [69,70]**
 10. Se debe esperar una respuesta inmune anamnésica en pacientes con hemofilia B y un inhibidor del FIX tratado con concentrados de complejo de protrombina, (activados o no) dado que todos estos concentrados contienen FIX.
 11. Por otro lado, el riesgo de anamnesis en pacientes con hemofilia A y un inhibidor tratado con un concentrado de complejo de protrombina (activado) variará en función del concentrado y de su contenido de FVIII, que por lo general es mínimo. Se estima que los CCPA resultan en una respuesta anamnésica en aproximadamente 30% de los pacientes con inhibidores del FVIII.
 12. A pesar de que se ha observado algún interés en el uso de terapias inmunosupresoras en pacientes con inhibidores, su papel todavía no ha sido definido y no existe consenso en cuanto a si deben utilizarse en el tratamiento de estos pacientes.
2. **Antes de la terapia de ITI, los pacientes de alta respuesta deben evitar productos de FVIII a fin de permitir que los títulos del inhibidor disminuyan y evitar un incremento anamnésico persistente. Como se indicó, algunos pacientes también pueden desarrollar una respuesta anamnésica a las moléculas de FVIII inactivas en CCPA. (Nivel 2) [75]**
 3. Sigue quedando por definir el régimen óptimo (producto o dosis) para la ITI. Un ensayo clínico internacional en el que se comparaba una dosis de 50 UI/kg tres veces por semana contra otra de 200 UI/kg diarias fue interrumpido recientemente debido a inquietudes sobre seguridad (mayor número de hemorragias recurrentes) en el grupo de dosis baja y está pendiente el análisis detallado y la interpretación de los datos [76].
 4. La respuesta a la ITI podría ser menos favorable en pacientes con hemofilia leve o moderada [63].
 5. La experiencia con la terapia de ITI en pacientes con hemofilia B e inhibidores es limitada. Los principios de tratamiento en estos pacientes son similares, pero el porcentaje de éxito es mucho menor, especialmente en personas cuyos inhibidores están relacionados con una diátesis alérgica.
 6. Los pacientes con hemofilia B e inhibidores y antecedentes de reacciones alérgicas graves al FIX podrían desarrollar durante la terapia de ITI un síndrome nefrótico, el cual no siempre es reversible al suspender la terapia. Se ha informado que otros tratamientos alternativos, incluso las terapias inmunosupresoras, son exitosos en estos casos [77].

Reacciones alérgicas en pacientes con hemofilia B

1. Hasta 50% de los pacientes con hemofilia B e inhibidores pueden presentar reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxia, causadas por la administración de FIX. Estas reacciones pueden ser el primer síntoma del desarrollo de inhibidores.
2. **Los pacientes con hemofilia B recientemente diagnosticada, en particular aquellos con antecedentes familiares y/o defectos genéticos que los predisponen al desarrollo de inhibidores, deberán recibir atención en un entorno clínico u hospitalario con capacidad para tratar reacciones alérgicas graves durante los primeros 10 a 20 tratamientos con concentrados de FIX. Pueden aparecer reacciones más adelante, pero éstas podrían ser menos graves. (Nivel 4) [71-72]**

Inducción de la tolerancia inmune

1. **En pacientes con hemofilia A grave, la erradicación de los inhibidores es a menudo posible mediante una terapia de inducción de la tolerancia inmune (ITI). (Nivel 2) [73,74]**

Pacientes que cambian a nuevos concentrados

1. Para la gran mayoría de los pacientes, el cambio de productos no ocasiona el desarrollo de inhibidores.
2. Sin embargo, en casos poco comunes, los pacientes previamente tratados han desarrollado inhibidores con la administración de nuevos concentrados de FVIII.
3. En dichos pacientes, el inhibidor por lo general desaparece después de suspender el producto nuevo.
4. **Debe vigilarse a los pacientes que cambian a un nuevo concentrado de factor para detectar el desarrollo de inhibidores. (Nivel 2) [53]**

6.3 Infecciones transmitidas a través de las transfusiones y otras complicaciones relacionadas con las infecciones

1. La aparición y transmisión del VIH, VHB y VHC a través de productos de factor de coagulación causó una alta mortalidad en las personas con hemofilia en la década del 80 y principios de los años 90 [78,79].
2. Muchos estudios realizados en todo el mundo indican que la transmisión de VIH, VHB y VHC a través de concentrados de factor se ha erradicado casi por completo [80,81].
3. Esto es el resultado de la implementación de varias medidas de mitigación de riesgos, que incluyen la selección cuidadosa de los donantes y el análisis del plasma, medidas virucidas efectivas en el proceso de fabricación y avances en tecnologías de diagnóstico sensibles para la detección de diferentes patógenos [82].
4. En las últimas dos décadas se han adoptado concentrados de factor recombinantes, en particular en los países desarrollados. Los productos recombinantes han contribuido significativamente a disminuir el riesgo de infección.
5. El nuevo reto son las infecciones emergentes y reemergentes, muchas de las cuales no responden a las medidas actuales de disminución del riesgo, como los virus sin envoltura lipídica y los priones para los cuales el diagnóstico y los métodos de eliminación todavía son un desafío [81,83,84].
6. Dado que continuamente están apareciendo nuevos tratamientos en esta área que cambia tan rápidamente, es mejor que un especialista esté a cargo del tratamiento de las infecciones transmitidas por transfusión en personas con hemofilia.

Principios del manejo de infecciones por VIH en hemofilia

1. Los conocimientos y la experiencia asociados al manejo de las personas con hemofilia infectadas por VIH están limitados a series de casos e informes. En consecuencia, el tratamiento del VIH en las personas con hemofilia en gran medida se basa sobre las guías utilizadas en la población no hemofílica.
2. **Como parte del programa de hemovigilancia, todas las personas con hemofilia que son tratadas con productos derivados de plasma no sometidos**

adecuadamente a procesos de inactivación viral deben realizarse una prueba de detección de VIH al menos una vez cada 6 a 12 meses y siempre que esté clínicamente indicado. (Nivel 4) [85]

3. **El diagnóstico, asesoramiento, tratamiento inicial y monitoreo del VIH, así como el tratamiento de las complicaciones asociadas al VIH en personas con hemofilia infectadas con el virus, deben ser los mismos que los que se aplican para la población no hemofílica. (Nivel 2) [86,87]**
4. **Ninguno de los medicamentos contra el VIH actualmente disponibles están contraindicados para las personas con hemofilia. (Nivel 5) [88-90]**

Principios del manejo de infecciones por VHC en hemofilia

1. La evaluación del VHC en las personas con hemofilia debe incluir:
 - serología anti-VHC para determinar exposición;
 - reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de VHC en los pacientes que son anti-VHC positivos;
 - establecer el genotipo del VHC en los pacientes con un resultado positivo en la PCR para detección de VHC;
 - análisis de la función hepática y evaluación no invasiva para detectar fibrosis y estudiar la arquitectura del hígado.
2. **El tratamiento estándar actual del VHC es interferón pegilado (PEG-INF) y ribavirina, con una respuesta virológica sostenida en 61% de las personas con hemofilia. (Nivel 1) [91-96]**
3. Las nuevas terapias antivirales, en combinación con estos medicamentos, pueden mejorar las tasas de respuesta virológica sostenida [97].
4. En el caso de la coinfección con el VIH y el genotipo 1 del VHC se espera una respuesta más baja a la terapia anti-VHC.
5. **Cuando no se puede lograr erradicar el VHC, se recomienda vigilar en forma regular (cada 6 a 12 meses) para detectar complicaciones hepáticas terminales. (Nivel 3) [98]**

Principios del manejo de infecciones por VHB en hemofilia

1. **Todas las personas con hemofilia tratadas con productos derivados de plasma no sometidos a procesos adecuados de inactivación viral deben realizarse pruebas de antígeno de hepatitis B y anti-hepatitis B al menos una vez cada 6 a 12 meses y siempre que esté clínicamente indicado. (Nivel 4) [99]**
2. La infección activa de VHB debe ser manejada de acuerdo con las guías y los protocolos locales que se aplican a las enfermedades infecciosas.
3. **Las personas sin inmunidad al VHB deben recibir la vacuna contra la hepatitis B. Luego de recibirla, se debe volver a controlar la seroconversión. (Nivel 4) [99-101]**
4. **Las personas con hemofilia que no se han seroconvertido deben volver a vacunarse con una dosis doble de la vacuna contra la hepatitis B. (Nivel 4) [99,102]**

Principios del manejo de infecciones bacterianas en hemofilia

1. Los factores de riesgo de infecciones bacterianas en las personas con hemofilia son la inserción del catéter para el acceso venoso, la artroplastía quirúrgica y otras intervenciones quirúrgicas [103-105].
2. En general, se debe evitar la aspiración articular para tratar la hemartrosis, salvo que se realice habiéndose aplicado una cobertura adecuada de reemplazo de factor y con estrictas precauciones de asepsia para prevenir infecciones [106,107].
3. Es factible que la hemorragia demore la cicatrización y empeore la infección; por lo tanto, debe estar bien controlada [108].
4. El control de la fuente de infección es fundamental en las personas con hemofilia [109,110].

Referencias

1. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010 Feb; 6(1): 37-42.
3. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
4. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:26-31.
5. 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(1):81-90.
6. 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 Jun;4(6):1228-36.
7. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
8. 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;357:535-544.
9. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, Flannery T. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia - a global perspective. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:136-45.
10. 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(1):43-54.
11. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 2002;8:413-418.
12. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:157-160.
13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
15. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
16. Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 3):177-80.
17. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005;29(5):296-300.

18. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2011;17(1):e211-e216.
19. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(7):548-50.
20. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011 Mar;17(2):296-9.
21. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7 Suppl 2:26-30.
22. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(3):287-305.
23. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-159.
24. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, Rivard G, Moineddin R, Babyn PS; Expert Imageing Working Group of The International Prophylaxis Study Group. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):303-14.
25. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009 Sep;15(5):1168-71.
26. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, Doria AS. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007 May;13(3):293-304.
27. Solimeno L, Goddard N, Pasta G, Mohanty S, Mortazavi S, Pacheco L, Sohail T, Luck J. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:115-20.
28. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):20-4.
29. Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):39-42.
30. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia* 2004 Oct;10(Suppl 4):25-9.
31. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 2002; 8:372-4.
32. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Aug;92(8):1085-9.
33. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
34. Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010;16(4):647-55.
35. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Sep 1;16(5):822-31.
36. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
37. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(5):989-98.
38. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
39. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:108-12.
40. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
41. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.
42. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009;15(1):253-60.
43. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995;19(4):255-60.
44. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine* 2002 Dec;69(6):556-9.
45. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009;15(2):448-57.

46. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2002a; 8(2):104-11.
47. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A - experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia* 2007;13(4):391-4.
48. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia* 2008;14(3):661-664.
49. Lee VN, Srivastava A, PalaniKumar C, Daniel AJ, Mathews V, Babu N, Chandy M, Sundararaj GD. External fixators in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(1):52-57.
50. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1741-3.
51. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5(6):392-6.
52. Serban M, Poenaru D, Pop L, Schramm W, et al. Surgery--a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie* 2009;29(Suppl 1):S39-41.
53. Astermark 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.
54. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35.
55. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 ->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-37.
56. Kempton CL, Soucie JM, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *JTH* 2010 Oct;8(10):2224-31.
57. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4(4):558-63.
58. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
59. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
60. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:752-9.
61. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
62. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011;17(1):e202-10.
63. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133:591-605.
64. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988;71(2):344-8.
65. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.
66. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15(1):227-39.
67. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
68. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13: 256-63.
69. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109(2):546-51.
70. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):1-7.
71. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;15(5):1027-31.
72. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17(3):494-9.

73. 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(5):515-28.
74. 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.
75. DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011 Jul;9 Suppl 1:216-25.
76. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
77. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009 May;29(2):155-7.
78. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 2006;108(2):460-4.
79. Lee CA, Sabin CA, et al. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet* 1995;345(8960):1309.
80. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals* 2009 Apr;37(2):88-93.
81. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia* 2007 Nov;13(6):697-700.
82. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG; European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005;11(5):433-7.
83. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):47-54.
84. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 1):3-7.
85. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
86. Mannucci PM, Gringeri A, Savidge G, et al; European-Australian Haemophilia Collaborative Study Group. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994;86(1):174-9.
87. Ragni MV, Amato DA, LoFaro ML, et al. Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Blood* 1995;85(9):2337-46.
88. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD006517.
89. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10):CD008740.
90. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8):CD008651.
91. Denholm JT, Wright EJ, Street A, Sasadeusz JJ. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection. *Haemophilia* 2009;15(2):538-543.
92. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1191-200.
93. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
94. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 Mar;8(1):12-22.
95. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2006;12(5):473-8.
96. Schulze Zur Wiesch J, Pieper D, et al. Sustained virological response after early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;49(3):466-72.
97. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *NEJM* 2012;366(3):216-224.

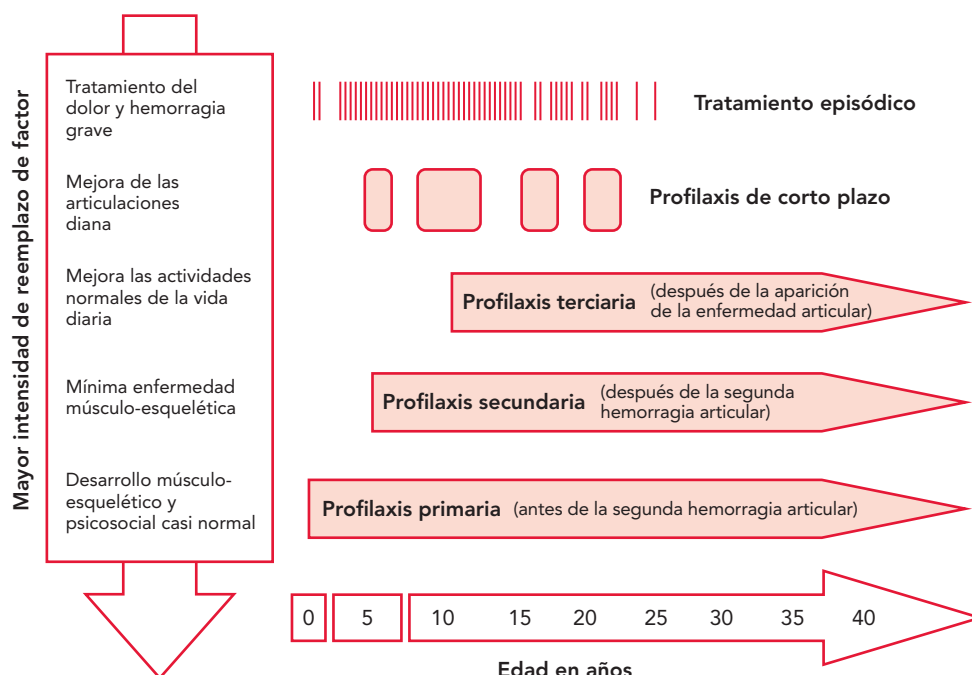
98. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78-82.
99. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain AM, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:437-447.
100. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
101. Pillay D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1994;12:978-83.
102. Mannucci PM, Gringeri A, Morfini M, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1988;29(4):211-4.
103. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Ann Surg* 1990;211(4):492-8.
104. Monch H, Kosterling H, Schuff-Werner P, et al. Hemophilia A, idiopathic thrombocytopenia and HTLV-III-infection impressive remission after splenectomy: a case report. *Onkologie* 1986; 9(4):239-40.
105. Trieb K, Panotopoulos J, Wanivenhaus A. Risk of infection after total knee arthroplasty in HIV-positive hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(5):969-70.
106. Ashrani AA, Key NS, Soucie JM, Duffy N, Forsyth A, Geraghty S; Universal Data Collection Project Investigators. Septic arthritis in males with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:494 -503.
107. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1497-500.
108. Tourbaf KD, Bettigole RE, Southard SA. Infection in hemophilia. Local bleeding and prophylactic treatment. *NY State J Med* 1976;76(12):2034-6.
109. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop* 2005 Oct;34(10):479-86.
110. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia* 2002b May;8(3):360-8.

7 NIVEL PLASMÁTICO DE FACTOR Y DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN

7.1 Elección de protocolos de terapia de reemplazo de factor

1. La correlación que aparece en la figura 7-1 entre los posibles protocolos de terapia de reemplazo de factor y los resultados generales ilustra las elecciones que se deben realizar a la hora de decidir las dosis y el régimen de los concentrados de factor de coagulación.
2. Si bien el objetivo principal de la terapia de reemplazo de factor debe ser lograr que la persona con hemofilia lleve una vida completamente normal, esto no se puede alcanzar de forma inmediata en todas las situaciones.
3. La disponibilidad de productos de tratamiento varía considerablemente en el mundo y por ende siempre se manejará un rango de dosis diferente para tratar a las personas con hemofilia. Las dosis más bajas podrían aumentar a medida que con el tiempo aumente la disponibilidad global de productos de tratamiento.
4. El cuadro 7-1 y el cuadro 7-2 presentan las guías que comúnmente se aplican a los niveles plasmáticos pico y la duración de la terapia de reemplazo y reflejan las diferentes prácticas en países en donde no existe una

FIGURA 7-1: ESTRATEGIAS PARA EL REEMPLAZO DE FACTOR DE COAGULACIÓN EN DIFERENTES EDADES Y SU IMPACTO EN LOS RESULTADOS.



- restricción de recursos significativa (cuadro 7-1) y en países donde los productos de tratamiento son limitados (cuadro 7-2).
5. Con las dosis más bajas para tratar las hemorragias músculo-esqueléticas que se incluyen en el cuadro 7-2, solo será posible evitar las articulaciones diana mayores y las deformidades discapacitantes.
 6. Se ha observado que las dosis más altas que se incluyen en el cuadro 7-1 evitan el daño articular, pero la dosis óptima necesaria para ello aún no ha sido definida.
 7. Los estudios observacionales que documentan los resultados músculo-esqueléticos de las dosis y los protocolos de reemplazo de factor son extremadamente importantes a la hora de definir estas cuestiones.
 8. Las dosis para el reemplazo profiláctico de factor de coagulación varían entre los diferentes países, como así también entre los centros de atención de un mismo país.
 9. **La dosis comúnmente utilizada para el reemplazo profiláctico de factor es 25 a 40 UI/kg 2 a 3 veces por semana en países con menos restricciones de recursos (consulte el apartado 1 para ver más detalles). [1-3]**
 10. **En situaciones en las que existen mayores limitantes en el suministro de factor, la profilaxis podrá iniciarse con dosis menores de 10 a 20 UI/kg 2 a 3 veces por semana. (Nivel 2) [4,5]**

CUADRO 7-1 RECOMENDACIONES DE NIVEL PICO DE FACTOR PLASMÁTICO Y DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN (CUANDO NO HAY UNA RESTRICCIÓN DE RECURSOS CONSIDERABLE) [6]

TIPO DE HEMORRAGIA	HEMOFILIA A		HEMOFILIA B	
	NIVEL DESEADO (UI/DL)	DURACIÓN (DÍAS)	NIVEL DESEADO (UI/DL)	DURACIÓN (DÍAS)
Articular	40–60	1–2, puede ser más si la respuesta es inadecuada	40–60	1–2, puede ser más si la respuesta es inadecuada
Muscular superficial/ sin compromiso NV (excepto iliopsoas)	40–60	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada	40–60	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada
Iliopsoas y muscular profundo con lesión NV o considerable pérdida de sangre				
▪ inicial	80–100	1–2	60–80	1–2
▪ mantenimiento	30–60	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia	30–60	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC/Cabeza				
▪ inicial	80–100	1–7	60–80	1–7
▪ mantenimiento	50	8–21	30	8–21
Cuello y garganta				
▪ inicial	80–100	1–7	60–80	1–7
▪ mantenimiento	50	8–14	30	8–14
Gastrointestinal				
▪ inicial	80–100	7–14	60–80	7–14
▪ mantenimiento	50		30	
Renal	50	3–5	40	3–5
Laceración profunda	50	5–7	40	5–7
Cirugía (mayor)				
▪ Preoperatorio	80–100		60–80	
▪ Post-operatorio	60–80 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14	40–60 30–50 20–40	1–3 4–6 7–14
Cirugía (menor)				
▪ Preoperatorio	50–80		50–80	
▪ Post-operatorio	30–80	1-5, según el tipo de procedimiento	30–80	1-5, según el tipo de procedimiento

CUADRO 7-2 RECOMENDACIONES DE NIVEL PICO DE FACTOR PLASMÁTICO Y DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN (CUANDO HAY UNA RESTRICCIÓN DE RECURSOS CONSIDERABLE)

TIPO DE HEMORRAGIA	HEMOFILIA A		HEMOFILIA B	
	NIVEL DESEADO (UI/DL)	DURACIÓN (DÍAS)	NIVEL DESEADO (UI/DL)	DURACIÓN (DÍAS)
Articular	10–20	1–2 puede ser más si la respuesta es inadecuada	10–20	1–2, puede ser más si la respuesta es inadecuada
Muscular superficial/ sin compromiso NV (excepto iliopsoas)	10–20	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada	10–20	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada
Iliopsoas y muscular profundo con lesión NV o considerable pérdida de sangre				
▪ inicial	20–40		15–30	
▪ mantenimiento	10–20	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia	10–20	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC/Cabeza				
▪ inicial	50–80	1–3	50–80	1–3
▪ mantenimiento	30–50 20–40	4–7 8–14	30–50 20–40	4–7 8–14
Cuello y garganta				
▪ inicial	30–50	1–3	30–50	1–3
▪ mantenimiento	10–20	4–7	10–20	4–7
Gastrointestinal				
▪ inicial	30–50	1–3	30–50	1–3
▪ mantenimiento	10–20	4–7	10–20	4–7
Renal	20–40	3–5	15–30	3–5
Laceración profunda	20–40	5–7	15–30	5–7
Cirugía (mayor)				
▪ Preoperatorio	60–80		50–70	
▪ Post-operatorio	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14
Cirugía (menor)				
▪ Preoperatorio	40–80		40–80	
▪ Post-operatorio	20–50	1-5, según el tipo de procedimiento	20–50	1-5, según el tipo de procedimiento

Referencias

1. 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.
2. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):181-8.
3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011 Apr;9(4):700-10.
4. 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.
5. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):70-4.
6. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995;1(S1):8-13.

APÉNDICE I: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) Niveles de evidencia 2011

PREGUNTA	PASO 1 (NIVEL 1*)	PASO 2 (NIVEL 2*)	PASO 3 (NIVEL 3*)	PASO 4 (NIVEL 4*)	PASO 5 (NIVEL 5)
¿Qué tan común es el problema?	Encuestas recientes y locales de muestras aleatorias (o censos)	Revisión sistemática de encuestas con posibilidad de hacer comparaciones con circunstancias locales**	Muestra local no aleatoria**	Serie de casos**	n/a
¿La prueba de diagnóstico o de monitoreo es precisa? (Diagnóstico)	Revisión sistemática de estudios cruzados con aplicación uniforme de referencia estándar y cegada.	Estudios individuales cruzados con aplicación uniforme de referencia estándar y cegada.	Estudios no consecutivos o estudios en los que no se aplicó referencia estándar de manera uniforme**	Estudios de casos y controles o de referencia estándar no independiente o de baja calidad**	Razonamiento basado en los mecanismos
¿Qué sucederá si no aplicamos una terapia? (Pronóstico)	Revisión sistemática de estudios de cohorte en los pacientes se incluyen desde el comienzo de la enfermedad:(<i>inception cohort</i>)	Estudios de cohorte en los pacientes se incluyen desde el comienzo de la enfermedad (<i>inception cohort</i>)	Estudio de cohorte o grupo de control de un ensayo aleatorizado*	Serie de casos o estudios de casos y controles o estudio de cohorte pronóstico de baja calidad**	n/a
¿Esta intervención es beneficiosa? (Beneficios del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos n=1	Ensayo aleatorizado o estudio observacional con efecto espectacular	Estudio de cohorte controlado no aleatorizado/estudio de seguimiento**	Serie de casos, estudios de casos control o estudios históricamente controlados**	Razonamiento basado en los mecanismos
¿Cuáles los efectos no deseables COMUNES? (Efectos no deseables del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, revisión sistemática de estudios de casos control anidados, ensayo n=1 con el paciente sobre el cual se hace la pregunta, o estudio observacional con efecto espectacular	Ensayo individual aleatorizado o (excepcionalmente) estudio observacional con efecto espectacular	Estudio de cohorte controlado no aleatorizado/estudio de seguimiento (supervisión post-marketing) siempre que haya suficiente número de pacientes para descartar un efecto no deseable frecuente. (Para daños a largo plazo, la duración del seguimiento debe ser suficiente.)**	Serie de casos, estudios de casos control o históricamente controlados**	Razonamiento basado en los mecanismos
¿Cuáles son los efectos no deseables POCO COMUNES? (Efectos no deseables del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o ensayo n=1	Ensayo aleatorizado o (excepcionalmente) estudio observacional con efecto espectacular			
¿Vale la pena esta prueba (de detección temprana)? (Pruebas de tamizaje)	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	Ensayo aleatorizado	Estudio de cohorte controlado no aleatorizado/estudio de seguimiento**	Serie de casos, estudios de casos control o históricamente controlados**	Razonamiento basado en los mecanismos

* Se puede bajar el nivel según de la calidad del estudio, imprecisión, su carácter indirecto (el estudio PICO no coincide con las preguntas PICO), por inconsistencias entre los estudios o porque el grado absoluto del efecto es demasiado pequeño; se puede subir el nivel si el grado del efecto es grande o muy grande.

** Como siempre, una revisión sistemática por lo general es mejor que un estudio individual.

Grupo de trabajo sobre niveles de evidencia del OCEBM*. "Niveles de evidencia 2011 de Oxford (The Oxford 2011 Levels of Evidence)". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>