DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

FEDERACIÓN MUNDIAL DE
HEMOFILIA
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia
© World Federation of Hemophilia, 2005

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro, con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

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

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo-e: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

La Federación Mundial de Hemofilia no apoya productos de tratamiento o empresas 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 regimenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. El objetivo de estas directrices es ayudar a desarrollar normas de cuidado básicas para el tratamiento de la hemofilia y no reemplazan el consejo de un asesor médico y/o 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

Introducción **1**

Tratamiento general de la hemofilia **3**

¿Qué es la hemofilia? 3
Diagnóstico de la hemofilia 3
Manifestaciones hemorrágicas de la hemofilia 4
Localización de la hemorragia 4
Incidencia de las diferentes localizaciones de la hemorragia 4
Incidencia de hemorragias en diferentes articulaciones 4
Complicaciones crónicas de la hemofilia 4
Portadoras 5
Cuidados integrales 5
Equipo de cuidados integrales 6
Funciones de un programa de cuidados integrales 6
La familia 7
Tratamiento de la hemofilia 7
Principios del cuidado 7
Tratamiento de hemorragias 8
Tratamiento coadyuvante 8
Terapia en el hogar 9
Profilaxis 10
Cirugía 10
Inhibidores 11
Tratamiento de hemorragias 11
Reacciones alérgicas en pacientes con hemofilia B e inhibidores 12
Inducción de la tolerancia inmune 12
Pacientes que cambian a nuevos concentrados 12
Asesoría genética/diagnóstico prenatal 12
Partos en los que se sabe o se sospecha que el bebé padece hemofilia 13
Vacunación 13
Aspectos psicosociales 14
Vida cotidiana 14
Para la persona con hemofilia 14
Para la familia 15
Para la comunidad 15
Cuidado odontológico 15
Vigilancia de los resultados del tratamiento 17
Deportes y hemofilia 17

Diagnóstico de laboratorio **19**
Introducción 19
Conocimientos y experiencia en pruebas de coagulación 19
Principios de diagnóstico 19
Aspectos técnicos 19
Preparación del paciente antes de una extrcción de sangre 19
Recogida de la muestra 20
Detección de resultados finales 20
Pruebas de rastreo 21
Estudios de corrección (estudios de mezcla) 21
Ensayo de factor 21
Personal capacitado 22
Uso de equipo y reactivos adecuados 22
Equipo 22
Reactivos 23
Garantia de la calidad 23
Plan de valoración de calidad externa (EQAS) 24
Materiales de referencia y estándares 24

Complicaciones musculoesqueléticas de la hemofilia **27**
Introducción 27
Hemartrosis aguda 27
Aspiración 28
Hematomas musculares 29
Hemartrosis crónica 29
Sinovitis crónica 30
Sinovectomía 30
Artropatía hemofílica crónica 30
Pseudotumores 32
Fractura 32

Selección de concentrados de factor de coagulación y otros medicamentos **33**
Concentrados de factor de coagulación 33
Elección de productos para terapia de reemplazo 34
Pureza 34
Inactivación/eliminación viral 35
Productos recombinantes/derivados de plasma 35
Crioprecipitado 35
Plasma fresco congelado y plasma desprovisto de crioprecipitado 36
Otras opciones farmacológicas 37
Desmopresina (DDAVP) 37
Ácido tranexámico 38
Ácido épsilon aminocaproico 39

Tratamiento de hemorragias en la hemofilia **41**
Principios básicos del tratamiento 41
Tratamiento de la hemofilia A (deficiencia de FVIII) 42
Concentrados de FVIII 42
Crioprecipitado/plasma fresco congelado (PFC) 42
Desmopresina (DDAVP) 43
Tratamiento de la hemofilia B (deficiencia de FIX) 43
Concentrados de FIX 43
Plasma fresco congelado (PFC) 44
Agentes antifibrinolíticos 44
Tratamiento de hemorragias específicas 44
Hemorragia articular 44
Hemorragia muscular 45
Hemorragia en el iliopsoas 45
Hemorragia en el sistema nervioso central/traumatismo craneal 45
Hemorragia en cuello y garganta 45
Hemorragia gastrointestinal (GI) aguda 46
Hemorragia abdominal aguda 46
Hemorragia o traumatismo oftálmico 46
Hemorragia renal 46
Hemorragia oral 46
Epistaxis 47
Hemorragias en tejidos blandos 47
Laceraciones y abrasiones 47
Otros aspectos del tratamiento 48
Cuidado odontológico 48
Cirugía 48
Procedimientos invasores menores 49
Reacciones alérgicas a productos de reemplazo de factor 49

Cuadros: Nivel plasmático de factor y duración de su administración **51**

Bibliografía **53**

INTRODUCCIÓN

Si bien desde hace por lo menos 30 años se dispone de una terapia eficaz para la hemofilia, muchos aspectos relacionados con el tratamiento de este trastorno permanecen sin resolver, particularmente los relativos a dosis y duración de la terapia de reemplazo de factor para diferentes tipos de hemorragias, inducción de la tolerancia inmune y profilaxis.

Muchos países que empiezan a establecer cuidados para la hemofilia no cuentan con protocolos estándar que les permitan garantizar el tratamiento adecuado de este padecimiento. Conforme la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) ha ampliado sus diversos programas a fin de mejorar los cuidados para personas con hemofilia en todo el mundo, cada vez ha sido mayor la solicitud de directrices estándar adecuadas para países en donde los recursos económicos son limitados, con el objeto de garantizar un nivel básico de atención.

Puesto que no existían directrices para el tratamiento de la hemofilia con una perspectiva universal, en el 2003 la FMH estableció un grupo de trabajo para desarrollar tales directrices. El grupo, formado por Paul Giangrande, Man Chiu Poon, Mary Chua, Angus McCraw, Jerome Wiedel y Alok Srivastava (presidente), trabajó en la preparación de este documento, con el ejemplar apoyo editorial de Elizabeth Myles, en la sede de la FMH.

Dada la falta de estudios sólidos que fundamenten los protocolos actualmente vigentes para el tratamiento de la hemofilia, la información aquí incluida está principalmente adaptada de directrices por consenso publicadas por diferentes centros o países, incluyendo Hemofilia de Georgia (Estados Unidos), la Asociación de Directores de Clínicas de Hemofilia de Canadá, la Fundación Nacional de Hemofilia (Estados Unidos), la Asociación Italiana de Centros de Hemofilia, La Federación de Hemofilia de la India y la Fundación Sudafricana de Hemofilia. Se consultó a los directores de los centros internacionales de entrenamiento en hemofilia de la FMH, así como a todos los centros que participan en el Programa de Hermanamiento de la FMH. La actual versión de estas directrices incorpora las sugerencias de muchos de estos médicos, con quienes estamos sumamente agradecidos, y nuevos comentarios serán bienvenidos. De surgir nuevos estudios sobre los diferentes aspectos del tratamiento de la hemofilia y conforme esto ocurra, las presentes directrices se actualizarán y revisarán según sea necesario.

El objeto de estas directrices es ofrecer protocolos de tratamiento a centros que empiezan a establecer cuidados para personas con hemofilia. También podrían ayudar a uniformizar el cuidado en centros más desarrollados. La FMH espera que, además de ayudar a quienes no están muy familiarizados con el tratamiento del trastorno, esta publicación será un pequeño paso hacia la armonización del cuidado de personas con hemofilia en el mundo, hasta que sea posible contar con estudios que fundamenten las prácticas.

Dr. Alok Srivastava
Grupo de trabajo sobre directrices de tratamiento de la FMH

SECCIÓN 1

TRATAMIENTO GENERAL DE LA HEMOFILIA

¿Qué es la hemofilia?

- La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, con una frecuencia de aproximadamente uno en 10,000 nacimientos.
- o del factor IX (FIX) (hemofilia B), relacionada con mutaciones del gen del factor de coagulación.
- El número de personas afectadas a escala mundial se calcula en cerca de 400,000.
- La hemofilia A es más común que la hemofilia B, y representa del 80 al 85% del total de casos.
- La esperanza de vida de personas nacidas con hemofilia que tienen acceso a tratamiento adecuado debe aproximarse a la normal, con el tratamiento disponible actualmente.

Diagnóstico de la hemofilia

El diagnóstico preciso es importante e indispensable para el tratamiento eficaz. Debería sospecharse hemofilia en pacientes que presenta un historial de:

- Propensión a moretones durante la niñez temprana;
- hemorragias espontáneas (particularmente en articulaciones y tejidos blandos); y
- hemorragia excesiva posterior a traumatismo o cirugía.

Si bien generalmente el historial de hemorragias abarca toda la vida, algunos niños con hemofilia severa podrían no presentar síntomas de hemorragias sino hasta después del primer año de edad o posteriormente, cuando empiezan a caminar y explorar su mundo. Los pacientes con hemofilia leve podrían no presentar hemorragias excesivas a menos que sufran un traumatismo o cirugía.

- Usualmente se obtiene un historial familiar de hemorragias. La hemofilia por lo general afecta a los varones del lado materno. No obstante, los genes tanto del FVIII como del FIX son proclives a nuevas mutaciones, y casi un tercio de todos los pacientes pudiera no tener un historial familiar con estos trastornos.
- Las pruebas de detección señalarán un tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (TTPA) en casos graves y moderados, aunque podrían no señalar prolongación en caso de hemofilia leve. El diagnóstico definitivo depende de la prueba de factor para demostrar la deficiencia de FVIII ó FIX.
- La gravedad de las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia generalmente está correlacionada con el nivel de factor de coagulación, como se muestra en el siguiente cuadro.

Gravedad	Nivel de factor de coagulación % de actividad (UI/ml)	Episodios hemorrágicos
Severa	1% (<0.01)	Hemorragias espontáneas, principalmente en articulaciones y músculos.
Moderada	1%/5% (0.01/0.05)	Hemorragias espontáneas ocasionales. Hemorragias graves con traumatismos, cirugía.
Leve	5%-40% (0.05-0.40)	Hemorragia grave con traumatismo o cirugía importantes.

Manifestaciones hemorrágicas de la hemofilia

Localización de la hemorragia

Graves

- Articulaciones (hemartrosis)
- Músculos/tejidos blandos
- Boca/encías/nariz
- Hematuria

Que ponen en peligro la vida

- Sistema nervioso central (SNC)
- Gastrointestinal (GI)
- Cuello/garganta
- Traumatismo grave

Incidencia de las diferentes localizaciones de la hemorragia

- Hemartrosis: 70%-80%
- Músculos/tejidos blandos: 10%-20%
- Otras hemorragias importantes: 5%-10%
- Hemorragias en el sistema nervioso central (SNC): < 5%

Incidencia de hemorragias en diferentes articulaciones

- Rodilla: 45%
- Codo: 30%
- Tobillo: 15%
- Hombro: 3%
- Muñeca: 3%
- Cadera: 2%
- Otras: 2%

Complicaciones crónicas de la hemofilia

- Complicaciones musculoesqueléticas:
  - Artropatía hemofílica crónica;
    - sinovitis crónica;
    - artropatía deformante;
  - contracturas;
  - formación de pseudotumores (en huesos y tejidos blandos);
  - fracturas;

- inhibidores contra FVIII/FIX;
- infecciones relacionadas con transfusiones, motivo de preocupación en personas con hemofilia:
    - Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH);
    - virus de la hepatitis B (VHB);
    - virus de la hepatitis C (VHC);
    - virus de la hepatitis A (VHA);
    - parvovirus B19;
    - otras.

Portadoras

Dado que es un trastorno vinculado al cromosoma X, el padecimiento por lo general afecta a los varones, siendo las mujeres portadoras.

- La mayoría de las portadoras son asintomáticas.
- Algunas portadoras pueden tener niveles de factor de coagulación dentro de los rangos de la hemofilia –principalmente en la categoría leve– pero, en casos poco comunes, las portadoras pueden estar dentro de los rangos moderado o severo debido a una lionización extrema.
- Las portadoras con niveles de factor dentro de los rangos de la hemofilia pueden presentar manifestaciones hemorrágicas correspondientes al grado de deficiencia de factor de coagulación, particularmente durante traumatismos y cirugías.
- La menorragia es una manifestación común entre quienes tienen niveles de factor considerablemente bajos (< 30%). Anticonceptivos y agentes antifibrinolíticos son útiles para el control de estos síntomas.
- Estas portadoras deberían clasificarse como personas con hemofilia y recibir el tratamiento adecuado a la gravedad de su trastorno.
- Debería verificarse el nivel de factor de las parientes inmediatas de personas con hemofilia (madre, hermanas e hijas), especialmente antes de un procedimiento invasor o si se presentara cualquier síntoma.

Cuidados integrales

La hemofilia es un trastorno relativamente poco común, pero complejo en términos de diagnóstico y tratamiento. El tratamiento óptimo de estos pacientes, especialmente de quienes presentan manifestaciones graves de la enfermedad, requiere más que el tratamiento y la prevención de hemorragias agudas.

Los aspectos clave para mejorar la salud y la calidad de vida incluyen:

- Prevención de hemorragias;
- tratamiento a largo plazo de daños articulares y musculares, y de otras secuelas de las hemorragias;
- manejo de las complicaciones del tratamiento, incluyendo:
    - Desarrollo de inhibidores; e
    - infección(es) viral(es) transmitida(s) por hemoderivados, que requiere(n) tratamiento a largo plazo.

Estos objetivos de tratamiento se alcanzan más eficazmente con el apoyo de un equipo de profesionales de la salud que proporcionen cuidados integrales.

Equipo de cuidados integrales

Idealmente, los pacientes con hemofilia deberían recibir tratamiento en un centro de cuidados integrales que cuente con los servicios de los siguientes miembros esenciales del equipo:

- Hematólogo(s);
- coordinador de enfermería;
- fisioterapeuta; y
- trabajador social.

Estos miembros del personal deberían tener conocimientos y experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación. Los miembros esenciales del equipo deberían tener acceso a los siguientes recursos de apoyo:

- Un laboratorio de coagulación con capacidad para pruebas de factor de coagulación y detección de inhibidores;
- concentrados de factor de coagulación adecuados; ya sea derivados de plasma o recombinantes; y
- si los concentrados de factor de coagulación no están disponibles, un banco de sangre con experiencia en la preparación de plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado.

Debería haber especialistas disponibles como asesores, conforme sea necesario, y éstos deberían incluir, entre otros:

- Cirujano ortopédico;
- fisiatra/reumatólogo;
- terapeuta ocupacional;
- dentista;
- genetista;
- hepatólogo;
- especialista en enfermedades infecciosas; e
- inmunólogo.

En centros donde hay muchos pacientes con problemas musculoesqueléticos crónicos causados por hemorragias frecuentes, el cirujano ortopédico debería formar parte del equipo esencial. Otros especialistas podrían también ser miembros del equipo esencial, dependiendo de las necesidades de la población de pacientes atendida.

Funciones del programa de cuidados integrales

- Proporcionar o coordinar cuidados y servicios a pacientes y familiares:
    - Los pacientes deberían tener una consulta con todos los miembros del equipo por lo menos una vez al año (los niños cada seis meses), y tanto el paciente como todas las personas que le administran tratamiento deberán conocer su programa de tratamiento integral.
    - Los centros más pequeños y los médicos familiares pueden proporcionar cuidados cotidianos en coordinación y en consulta con el centro de cuidados integrales, particularmente en el caso de pacientes que viven a gran distancia del centro de tratamiento de hemofilia más cercano. La comunicación es importante.

- Proporcionar instrucción a pacientes y miembros de la familia (padres, cónyuge, hijos y otros), a otros trabajadores de la salud, a escuelas y al lugar de trabajo, a fin de garantizar que se cubran las necesidades de la persona con hemofilia.
- Realizar investigación para perfeccionar el conocimiento y mejorar el tratamiento de este trastorno. Debido a que el número de pacientes en cada centro puede ser limitado, la investigación clínica podría realizarse más eficazmente junto con otros centros de hemofilia.
- Es muy importante documentar el tratamiento administrado y la medición de los resultados a largo plazo, especialmente lo relacionado con la función musculoesquelética.

La familia

Debido a que la hemofilia es un padecimiento vitalicio, puede poner en peligro la vida y su tratamiento es costoso, afecta considerablemente muchos aspectos de la vida familiar. Por lo tanto, es importante que padres, cónyuges y otros miembros de la familia sean participantes instruidos, comprensivos y activos en todos los aspectos del cuidado del paciente.

El equipo de cuidados integrales debería contar con recursos para apoyar a los familiares de una persona con hemofilia. Esto puede incluir la identificación de recursos y estrategias para ayudarlos a enfrentar:

- Riesgos y problemas de la vida cotidiana, particularmente del tratamiento de hemorragias;
- cambios durante las diferentes fases de crecimiento y desarrollo del paciente;
- problemas relacionados con la escuela y el empleo; y
- riesgos de procrear otro niño con el padecimiento y las opciones disponibles.

Lo anterior se logra por medio de instrucción y asesoría, así como mediante la identificación y el uso de recursos comunitarios. Se alienta a todos los miembros de la familia a que participen con el equipo de cuidados integrales a fin de satisfacer mejor las necesidades del paciente.

Tratamiento de la hemofilia

Principios del cuidado

Los principios generales de la atención para el tratamiento de la hemofilia incluyen los siguientes:

- El objetivo debe ser la prevención de hemorragias.
- Las hemorragias agudas deben recibir tratamiento precoz (dentro de las primeras dos horas, en la medida de lo posible).
- La terapia en el hogar sólo debe utilizarse para el tratamiento de episodios hemorrágicos leves/moderados.
- Todas las hemorragias graves deben recibir tratamiento en un entorno clínico u hospitalario.
- Deben administrarse concentrados de reemplazo de factor de coagulación o desmopresina a fin de lograr niveles de factor adecuados antes de cualquier procedimiento invasor.
- En la medida de lo posible, los pacientes deben evitar traumatismos, modificando su estilo de vida.

- Debe recomendarse a los pacientes evitar el uso de medicamentos que afectan la función plaquetaria, particularmente ácido acetilsalicílico (AAS) y medicamentos anti-inflamatorios no esteroides (AINE), excepto ciertos inhibidores COX-2. El uso analgésico de paracetamol/ acetaminofén constituye una alternativa segura.
- Deben evitarse inyecciones intramusculares, flebotomías difíciles y punciones arteriales.
- Debe fomentarse el ejercicio cotidiano a fin de desarrollar músculos fuertes, proteger articulaciones y mejorar la condición física.
- Deben evitarse los deportes de contacto y fomentarse la natación y el ciclismo, con el equipo adecuado.

Tratamiento de hemorragias

- Durante un episodio hemorrágico agudo, debe realizarse una evaluación a fin de determinar el lugar de la hemorragia y debe administrarse tratamiento precoz.
- Los pacientes por lo general reconocen los primeros síntomas de una hemorragia, aun antes de la manifestación de señales físicas; con frecuencia tienen una sensación de cosquilleo o “aura”. El tratamiento en este momento detendrá la hemorragia de manera precoz, lo que resultará en menor daño tisular y menor uso de concentrados de factor de coagulación.
- Todos los pacientes deben llevar consigo identificación fácilmente accesible que indique tipo de padecimiento, gravedad, presencia de inhibidores, tipo de tratamiento usado y datos para comunicarse con el médico/clínica que lo atiende. Esto facilitará el tratamiento en caso de emergencia y evitará investigaciones innecesarias antes de poder administrar tratamiento.
- En episodios hemorrágicos graves, especialmente en cabeza, cuello, tórax y regiones abdominales y gastrointestinales, los cuales podrían poner en peligro la vida, el tratamiento debe iniciarse de inmediato, aun antes de completar la evaluación.
- Si la hemorragia no cesa a pesar del tratamiento adecuado, deberá vigilarse el nivel de factor de coagulación y verificarse la presencia de inhibidores, si dicho nivel fuera inesperadamente bajo.
- En pacientes con hemofilia A de leve a moderada, la administración de desmopresina (DDAVP) puede elevar el FVIII a niveles suficientes (de 2 a 8 veces los niveles basales).

Tratamiento coadyuvante

Las siguientes estrategias de tratamiento son importantes, particularmente donde los concentrados de factor de coagulación son limitados o no están disponibles y podrían disminuir la cantidad de productos de tratamiento requerida.

- La terapia RHCE (reposo, hielo, compresión y elevación) constituye un importante tratamiento coadyuvante para hemorragias musculares y articulares, aunada al incremento de los niveles de factor con concentrados de factor de coagulación o desmopresina, en casos de hemofilia A leve. Los músculos y articulaciones que presentan la hemorragia pueden mantenerse en reposo mediante cabestrillos, yeso o el uso de muletas o silla de ruedas. La aplicación de paquetes fríos o de hielo es útil para disminuir la inflamación, pero el hielo deberá aplicarse envuelto en una toalla y no directamente sobre la piel. Se recomienda la aplicación de hielo durante 20 minutos, cada cuatro a seis horas, hasta que cedan la inflamación y el dolor.

- Los medicamentos antifibrinolíticos (por ejemplo, ácido tranexámico, ácido aminocaproico) administrados durante cinco a diez días son eficaces como tratamiento coadyuvante para hemorragias en mucosas (por ejemplo, epistaxis, hemorragia bucal) y ayudan a disminuir el uso de productos coagulantes en extracciones dentales. Estos medicamentos deben evitarse en caso de hemorragia renal ya que coágulos no disueltos en pelvis renal y uréteres podrían comportarse como cálculos, ocasionando cólico ureteral y nefropatía oclusiva. Los medicamentos antifibrinolíticos no deben administrarse junto con concentrados de complejo de protrombina activados o no activados debido a posibles complicaciones trombóticas (consulte la sección 4: Directrices para la elección de concentrados de factor de coagulación y otros medicamentos).
- Algunos inhibidores COX-2 pueden usarse con prudencia para inflamaciones articulares posteriores a una hemorragia aguda y en casos de artritis crónica.

Terapia en el hogar

La terapia en el hogar permite acceso inmediato al tratamiento y, por ende, tratamiento precoz óptimo. Idealmente, esto se logra con concentrados de factor de coagulación u otros productos liofilizados seguros que pueden almacenarse en un refrigerador casero y reconstituirse fácilmente. No obstante, la terapia en el hogar es posible aun con crioprecipitado (aunque puede ser difícil), siempre que los pacientes cuenten con un congelador sencillo pero confiable en el hogar; no obstante, los concentrados no deben congelarse.

- El tratamiento en el hogar debe ser supervisado estrechamente por el centro de cuidados integrales e iniciarse después de enseñanzas preparatorias e instrucción adecuada. Puede instaurarse un programa de certificación y supervisarse la técnica durante visitas integrales.
- La enseñanza debe incluir reconocimiento de una hemorragia y sus complicaciones más comunes, cálculo de dosis, preparación, almacenamiento y administración de concentrados de factor; técnicas de asepsia, realización de punción venosa (o acceso al catéter venoso central), mantenimiento de registros, así como almacenamiento y eliminación adecuados de agujas y manejo de derrames de sangre.
- Estímulo, apoyo y supervisión son clave para el éxito de la terapia en el hogar y deben realizarse evaluaciones periódicas de necesidades educativas, técnicas y cumplimiento. Puede instituirse un programa de recertificación periódica.
- Los pacientes y sus parientes deben mantener registros de hemorragias que incluyan fecha y lugar de la hemorragia, dosis y número de lote del producto utilizado, así como cualquier efecto secundario.
- La atención en el hogar puede iniciarse con niños pequeños que cuentan con acceso venoso adecuado y familiares motivados que han recibido capacitación apropiada. Los niños mayores y adolescentes pueden aprender la auto-infusión con el apoyo de su familia.
- Un dispositivo de implantación para acceso venoso (Port-A-Cath) puede facilitar el tratamiento mediante inyecciones; no obstante, puede relacionarse con infecciones locales y trombosis. Por lo tanto, riesgos y beneficios deben valorarse y discutirse con el paciente y/o los padres.

Profilaxis

La profilaxis consiste en la administración de factores de coagulación a intervalos regulares a fin e evitar hemorragias y debe ser el objetivo de todos los programas para el cuidado de la hemofilia hasta que haya una cura disponible.

- La práctica de la profilaxis primaria se concibió a partir de la observación de que pacientes con hemofilia moderada y nivel de factor de coagulación > 1% rara vez padecen hemorragias espontáneas y tienen mucho mejor preservación de la función articular. El reemplazo profiláctico del factor de coagulación ha demostrado ser útil aun cuando los niveles de factor no se mantienen por arriba del 1% durante todo el tiempo.
- En pacientes con hemorragias repetidas, particularmente en articulaciones específicas (articulaciones diana), la profilaxis secundaria a corto plazo durante cuatro a ocho semanas puede utilizarse para interrumpir el ciclo hemorrágico. Esto puede combinarse con fisioterapia intensiva o sinoviórtesis.
- La administración profiláctica de concentrados de factor de coagulación es recomendable antes de participar en actividades con alto riesgo de lesiones, a fin de evitar hemorragias.
- Actualmente, el protocolo de profilaxis más comúnmente sugerido es la infusión de 25 a 40 UI/kg de concentrados de factor de coagulación, tres veces por semana para quienes padecen hemofilia A y dos veces por semana para quienes padecen hemofilia B. No obstante, debe reconocerse que se siguen muchos protocolos de profilaxis diferentes, aun dentro de un mismo país, y que todavía queda por definir el régimen ideal. Actualmente se evalúan diversos protocolos de profilaxis con terapia de reemplazo de factor.
- En el caso de niños pequeños, dicho régimen a menudo (pero no siempre) requiere la inserción de un dispositivo de acceso venoso que debe mantenerse escrupulosamente limpio a fin de evitar complicaciones infecciosas y que debe lavarse adecuadamente después de cada administración para prevenir la formación de coágulos en el catéter. Los riesgos y morbilidad relacionados con tales dispositivos deben valorarse en comparación con las ventajas del inicio de la profilaxis a una edad temprana.
- La profilaxis primaria, como se practica en la actualidad, constituye un tratamiento oneroso y sólo puede realizarse si se dedican considerables recursos al cuidado de la hemofilia, como ocurre en países desarrollados, o con unos cuantos pacientes que pueden permitírsela en países en vías de desarrollo. Sin embargo, se ha demostrado que la profilaxis disminuye las hemorragias articulares, preserva la función articular y mejora la calidad de vida. Por lo tanto, es rentable a largo plazo porque elimina los altos costos relacionados con el tratamiento subsiguiente de articulaciones dañadas. Se requieren estudios de rentabilidad para identificar dosis mínimas a fin de reducir el costo de la atención y permitir el acceso a la profilaxis en más lugares del mundo.

Cirugía

Los siguientes aspectos son de vital importancia cuando se realizan cirugías no prioritarias en personas con hemofilia:

- Los procedimientos quirúrgicos deben realizarse en coordinación con un equipo experimentado en el tratamiento de la hemofilia.
- La intervención debe realizarse en un centro, con apoyo de laboratorio adecuado para la supervisión confiable del nivel de factor de coagulación.

- La cirugía debe planearse a principios de la semana y al inicio del día a fin de contar con el apoyo adecuado de laboratorio y banco de sangre, en caso necesario.
- Debe garantizarse la disponibilidad de suficientes cantidades de concentrados de factor de coagulación antes de realizar una cirugía mayor en personas con hemofilia.
- La dosis y duración de la cobertura con concentrado de factor de coagulación depende del tipo de cirugía (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52).

Inhibidores

Cerca del 10 al 15 por ciento de los pacientes con hemofilia A y del uno al tres por ciento de los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores persistentes que dificulten el tratamiento con concentrados de factor. Debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- La mayoría de los pacientes que desarrollan inhibidores lo hacen de manera precoz: dentro de los primeros 10 a 20 días posteriores a la exposición.
- Los pacientes más propensos a desarrollar inhibidores son los que padecen defectos génicos severos tales como supresiones o inversiones de genes, mutaciones sin sentido y del marco de lectura.
- Los inhibidores pueden ser transitorios a pesar de la terapia de reemplazo de factor específica continua, por lo general cuando el título es bajo (< 5 UB).
- Los pacientes cuyos títulos de inhibidores son ≥ 5 UB (de alta respuesta) tienden a presentar inhibidores persistentes. Si no reciben tratamiento durante un periodo largo, los títulos podrían bajar, pero habrá una respuesta anamnésica recurrente en un lapso de tres a cinco días cuando se reinicie el tratamiento.
- En el caso de niños, deben realizarse pruebas de detección de inhibidores una vez cada tres a 12 meses, o cada 10 a 20 días de exposición, lo que ocurra primero; para adultos, de acuerdo con las indicaciones clínicas.
- También deben realizarse pruebas de detección de inhibidores antes de cirugías y cuando la respuesta clínica al tratamiento adecuado sea menor a la ideal.
- Títulos muy bajos de inhibidores podrían no detectarse con la prueba Bethesda, sino con una mala recuperación y/o una vida media reducida (T-1/2) luego de infusiones de concentrado de factor.

Tratamiento de hemorragias

- El tratamiento de hemorragias en pacientes con inhibidores debe realizarse en consulta con un centro experimentado en el manejo de tales pacientes y todas las hemorragias graves deben recibir tratamiento en estos centros.
- La elección del producto de tratamiento debe basarse en títulos del inhibidor, registros de respuesta clínica al producto, y lugar y naturaleza de la hemorragia.
- 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.
- Los pacientes con historial de inhibidores de alta respuesta, pero con títulos bajos pueden recibir tratamiento similar al administrado en una emergencia, hasta que ocurra una respuesta anamnésica, generalmente en un lapso de 3 a 5 días, que impedirá continuar el tratamiento con concentrados de factor.
- 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 altas dosis.

- Medicamentos alternos para pacientes con hemofilia que desarrollan inhibidores incluyen agentes de desvío como el factor VII recombinante activado y concentrados de complejo de protrombina, incluyendo los activados como FEIBA® y Autoplex®.

Reacciones alérgicas en pacientes con hemofilia B e inhibidores

Los pacientes con hemofilia B e inhibidores tienen características especiales, dado que hasta 50% de los casos pueden presentar reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis causada por la administración de FIX. Por ende, los pacientes con hemofilia B recién diagnosticados, particularmente los que tienen un historial familiar y/o defectos genéticos que los predisponen al desarrollo de inhibidores, deberían recibir tratamiento en un entorno clínico/hospitalario con capacidad para el tratamiento de reacciones alérgicas severas durante los primeros 10 a 20 tratamientos con concentrados de FIX. Puede haber reacciones posteriormente, pero éstas pueden ser menos graves.

Inducción de la tolerancia inmune

- En pacientes con hemofilia A e inhibidores, la erradicación de éstos es a menudo posible mediante una terapia de inducción de la tolerancia inmune (ITI). Se han utilizado diferentes regímenes de dosis y todavía queda por definir la dosis ideal.
- 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. Algunos pacientes pueden reaccionar también a las moléculas de FVIII inactivas de FEIBA®.
- No existe un acuerdo general sobre la dosis ideal y la frecuencia de ésta para las directrices de la terapia de ITI; actualmente se realiza una prueba para comparar 50 UI/kg tres veces a la semana con 200 UI/kg diariamente.
- 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 a los antes descritos, pero el porcentaje de éxito es mucho menor, especialmente en personas cuyos inhibidores están relacionados con una diátesis alérgica. Además, los pacientes con hemofilia B e inhibidores con un historial de reacciones alérgicas graves al FIX podrían desarrollar síndrome nefrítico durante la terapia de ITI, el cual no siempre es reversible al suspender la terapia.

Pacientes que cambian a nuevos concentrados

Para la gran mayoría de pacientes, el cambio de productos no ocasiona el desarrollo de inhibidores. Sin embargo, en casos poco comunes, pacientes que han recibido tratamiento previo han desarrollado inhibidores con la administración de nuevos concentrados de FVIII. En dichos pacientes, el inhibidor desapareció sólo después de suspender el producto que lo ocasionó. Por lo tanto, debe vigilarse a los pacientes que cambian a un nuevo concentrado de factor para detectar el desarrollo de inhibidores.

Asesoría genética/diagnóstico prenatal

- La asesoría genética es parte importante del cuidado de la hemofilia para ayudar a personas con hemofilia, portadoras y sus familiares a tomar decisiones mejor informadas respecto a procrear cuando existe la posibilidad de tener un hijo con hemofilia. Incluye una amplia gama de pruebas de diagnóstico y detección de

portadoras, así como asesoría personal.

- El diagnóstico prenatal generalmente se ofrece cuando se consideraría la terminación del embarazo si se detectara un feto afectado. No obstante, también puede realizarse para ayudar a la familia a estar preparada y para planear el parto. Es preferible evitar el parto apoyado por instrumentos si el feto padece hemofilia.
- La prueba o biopsia de vellosidades coriónicas (CVS por sus siglas en inglés) es el principal método de diagnóstico prenatal y puede realizarse a las 10-11 semanas de gestación. No debe realizarse antes ya que es probable que la biopsia precoz esté relacionada con anormalidades en las extremidades del feto.
- La amniocentesis puede realizarse a las 12-15 semanas de gestación.
- Todos los métodos invasores usados para el diagnóstico prenatal pueden causar hemorragia feto-materna, y debe administrarse inmunoglobulina anti-D si la madre es Rh negativo.
- Debido a que estos procedimientos se realizan al inicio del embarazo, antes de que el nivel de FVIII se haya elevado considerablemente, podría requerirse apoyo hemostático a fin de prevenir hemorragias maternas si los niveles de factor maternos son inferiores al 50%.

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

- El parto de bebés que se sabe o se sospecha padecen hemofilia debe llevarse a cabo sin traumatismos a fin de disminuir el riesgo de hemorragia. Debe evitarse el uso de fórceps o ventosas durante el parto vaginal, al igual que procedimientos invasores en el feto, como muestreo de sangre del cuero cabelludo fetal y electrodos internos en cuero cabelludo fetal.
- En portadoras con niveles de factor considerablemente bajos (< 50%), la terapia de reemplazo de factor de coagulación es necesaria en caso de procedimientos quirúrgicos o invasores, incluyendo el parto, a pesar de que los niveles de FVIII por lo general se incrementan al rango normal durante el segundo y tercer trimestre. Debe planearse la necesidad de terapia de reemplazo de factor durante el periodo prenatal.

Vacunación

Las personas con trastornos de la coagulación deben ser vacunadas, pero deben recibir las vacunas por vía subcutánea, no intramuscular. Deben tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- Las vacunas con virus vivos (como la vacuna oral de polio y la de sarampión, paperas y rubéola o MMR) deben evitarse en personas con infección por VIH.
- Las personas con hemofilia que presentan VIH deben recibir vacunas anuales contra neumococo e influenza.
- La inmunización contra las hepatitis A y B es importante para todas las personas con hemofilia y puede administrarse mediante inyecciones subcutáneas, en lugar de intramusculares.
- Los miembros de la familia que manipulan productos de tratamiento también deberían vacunarse; no obstante, esto es menos esencial para personas que usan productos inactivados viralmente.

Aspectos psicosociales

Las personas con hemofilia y sus familias requieren apoyo psicológico y social para hacer frente a una enfermedad crónica, con frecuencia dolorosa y que en ocasiones puede poner en peligro la vida. El padecimiento constituye una carga financiera y limita diversos aspectos de la vida normal.

Las siguientes son directrices para ayudar a personas con hemofilia y sus familias a enfrentar los aspectos psicosociales de este trastorno.

- Al dar la noticia sobre el diagnóstico, prepare al paciente para las malas nuevas; hable de ello en términos sencillos y permítale expresar sus sentimientos respecto a la noticia. Lo que necesita es la tranquilidad de saber que hay ayuda y tratamiento disponibles.
- Cuando haya reveses, reconózcalos y ayude al paciente a poner en orden sus emociones. Proporcione atención y apoyo pacientemente.
- Cuando un paciente tenga que someterse a cualquier tipo de intervención, explique el procedimiento cuidadosamente y en términos que pueda comprender. Sea franco respecto al grado de dolor y posibles complicaciones. Responda las preguntas que el paciente pueda tener.
- Enfrentar una enfermedad crónica puede llevar al síndrome del agotamiento (burnout). Reconozca los síntomas y ayude al paciente a superar esta etapa de su vida. Proporcione sugerencias y apoyo para el desarrollo de estrategias de afrontamiento.
- En el caso de niños, hable también con ellos y no sólo con sus padres. Muchos niños pueden entender bastante sobre su enfermedad y pueden trabajar con el médico si reciben información e instrucción adecuadas.
- No desatienda a los parientes saludables.
- El trabajador social debe proporcionar apoyo al paciente y a la familia. En donde no haya trabajadores sociales disponibles, solicite la ayuda de grupos y organizaciones locales para proporcionar este apoyo tan necesario.
- El médico debe actuar como persona de referencia para estas importantes redes de apoyo.

Vida cotidiana

- Las personas con hemofilia pueden ejecutar tareas normales y, por ende, debe animárseles a que participen en actividades productivas y recreativas en sus hogares, lugares de trabajo y áreas recreativas.
- Las personas con hemofilia deben tener la certeza de que cuentan con atención y apoyo moral de otras personas a fin de evitar que se aíslen y padezcan depresión.

Las siguientes son directrices básicas para los diferentes grupos/personas involucrados.

Para la persona con hemofilia

Debe animarse a la persona con hemofilia a:

- Aceptarse a sí misma como una persona con hemofilia que puede desempeñarse con éxito en la sociedad, a pesar de este trastorno crónico.
- Aceptar sus propias fortalezas y limitaciones y no culparse a sí misma o a otros por tener hemofilia.
- Pensar y actuar positivamente. Continuar con sus tareas cotidianas y elegir actividades que conllevan menor riesgo de lesiones.

- Sentirse confiada para compartir con un familiar o amigo los sentimientos y experiencias relacionados con su enfermedad.
- Siempre contar con números telefónicos o direcciones de personas, clínicas y centros de salud que pueden proporcionar información inmediata y atención médica necesaria, cuando se requiera.

Para la familia

- El paciente y todos sus familiares deben reconocer y aceptar la presencia de la hemofilia entre la familia.
- Cada miembro de la familia debe recibir por lo menos información básica sobre las dimensiones física, psicológica y económica de la hemofilia.
- Los miembros de la familia que no padezcan hemofilia deben estar disponibles para proporcionar, de ser necesario, apoyo emocional, físico y espiritual al miembro con hemofilia.
- Los miembros de la familia deben estar conscientes de los cambios emocionales o de actitud de la persona con hemofilia ya que éstos pueden indicar estrés relacionado con episodios hemorrágicos, dolor físico o dificultades emocionales que podrían requerir intervención inmediata.
- Los miembros de la familia, como proveedores de cuidados, deben tratar de conservar la calma cuando el paciente presenta hemorragias, dolor y otras manifestaciones y síntomas de la hemofilia, a fin de demostrar que esta enfermedad puede atenderse con calma en el hogar o en cualquier otro lado.
- Los miembros de la familia deben saber reconocer los casos en los que se requiera atención médica u hospitalización y estar disponibles para prestar ayuda inmediata con el objeto de evitar, de cualquier forma posible, complicaciones mayores.
- Siempre debe animarse a la persona con hemofilia a socializar con otros miembros de la familia y de la comunidad.
- Deben fomentarse actividades tanto interiores como al aire libre, con menor riesgo de lesiones o daño para la persona con hemofilia.
- Un niño pequeño con hemofilia que es muy activo generalmente presenta numerosos moretones. Los padres podrían ser *erróneamente* acusados de abusar del menor.

Para la comunidad

- La comunidad en la que se ha identificado un miembro con hemofilia debe recibir información e instrucción básicas sobre el padecimiento, siempre que el paciente y la familia estén de acuerdo con ello. De esta forma, los miembros de la comunidad tendrán más voluntad y disponibilidad para responder a las necesidades de las persona con hemofilia. Los miembros de la comunidad deben estar perfectamente informados de que la hemofilia no es una enfermedad contagiosa y, por lo tanto, debe animarse a una persona con hemofilia a participar en cualquier actividad comunitaria.

Cuidado odontológico

Para las personas con hemofilia, una buena higiene oral es indispensable a fin de prevenir enfermedades gingivales y periodontales.

- Los dientes deben cepillarse *por lo menos* dos veces al día para controlar la placa bacteriana.

- Debe utilizarse un dentífrico que contenga fluoruro.
- Los enjuagues bucales de triclosán o clorhexidina también pueden ayudar a reducir la placa.
- La seda dental o los cepillos interdentales ayudan a reducir la placa.
- Las personas con trastornos de la coagulación necesitan de una estrecha colaboración entre su médico y su dentista a fin de recibir atención odontológica segura e integral.

Las pautas para el tratamiento odontológico periódico de personas con trastornos de la coagulación son las siguientes:

- Las citas con el dentista para niños con trastornos de la coagulación, así como la instrucción en cuidados orales preventivos de niños y proveedores de cuidados, deben iniciarse cuando empiezan a salir los dientes del bebé.
- Inyecciones profundas, procedimientos quirúrgicos –particularmente los que involucran al hueso (extracciones, implantes dentales)– o bloqueos anestésicos locales sólo deben realizarse después de que el nivel de factor de coagulación se ha elevado adecuadamente.
- Las infecciones orales deben recibir tratamiento con antibióticos antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico.
- Se requiere una evaluación dental integral a la edad de 12 ó 13 años a fin de planear acciones futuras y decidir la mejor forma de prevenir los problemas causados por dientes superpuestos, terceros molares mal ubicados u otros dientes.
- En el caso de personas con hemofilia leve o moderada, el tratamiento dental no quirúrgico puede realizarse bajo cubierta antifibrinolítica (ácido tranexámico o ácido aminocaproico), pero debe consultarse a un hematólogo antes de realizar cualquier otro procedimiento.
- En el caso de personas con hemofilia A leve (FVIII > 5%), es posible realizar raspados o algunos procedimientos de cirugía menor bajo cubierta de desmopresina (DDAVP). (Consulte la sección 4, Directrices para la selección de concentrados de factor de coagulación y otros medicamentos).
- En el caso de personas con hemofilia severa, se necesita terapia de reemplazo de factor antes de cirugías, inyecciones de bloqueo local o raspados. (Para mayores detalles, consulte la sección 5, Tratamiento de hemorragias en la hemofilia).
- La goma de fibrina y las soluciones de ácido tranexámico para enjuagar y tragar, usadas antes y después de extracciones dentales, constituyen métodos seguros y rentables para ayudar a controlar hemorragias.
- El uso tópico del ácido tranexámico reduce considerablemente la hemorragia. Se recomiendan 10 ml de una solución al 5% usada como enjuague bucal por dos minutos, cuatro veces al día, durante siete días. Puede utilizarse en combinación con tabletas orales de ácido tranexámico durante hasta cinco días. (Consulte la sección 4, Directrices para la selección de concentrados de factor de coagulación y otros medicamentos).
- Analgésicos contra el dolor como el AAS u otros AINE, por ejemplo indometacina, pueden agravar las hemorragias. El paracetamol/acetaminofén y la codeína constituyen analgésicos alternos seguros.
- Luego de una extracción dental, debe ingerirse una dieta de líquidos fríos y sólidos picados durante cinco a 10 días. No se debe fumar.
- Siempre debe informarse inmediatamente al dentista/hematólogo de cualquier inflamación, dificultad para tragar (disfagia) o ronquera.

- La presencia de infecciones transmitidas por la sangre en personas con hemofilia no debe afectar su acceso al cuidado odontológico.
- Debe administrarse profilaxis con antibióticos a pacientes con prótesis articulares de reemplazo.
- Deben tomarse todas las precauciones que se tomarían en caso de una cirugía.

Las personas con hemofilia o tendencias hemorrágicas congénitas constituyen un grupo prioritario para el cuidado dental y oral, dado que una hemorragia posterior a un tratamiento odontológico puede causar complicaciones graves o hasta mortales. El mantenimiento de una boca saludable y la prevención de problemas dentales es de suma importancia, no sólo para la calidad de vida y la nutrición, sino también para evitar los peligros de la cirugía.

Vigilancia de los resultados del tratamiento

Los pacientes deben ser evaluados una vez cada 6-12 meses, en los siguientes aspectos:

- Estado musculoesquelético: medición anual de marcadores clínicos y radiológicos, según sea necesario;
- uso de concentrados de factor de coagulación;
- desarrollo de inhibidores: realizar pruebas de detección de inhibidores como se describió anteriormente;
- infecciones relacionadas con transfusiones (de ser adecuado): pruebas de detección habituales para VIH, VHC y VHB, así como para otras infecciones en caso indicado; y
- calidad de vida.

Deportes y hemofilia

- Las actividades deportivas deben fomentarse a fin de promover el fortalecimiento de los músculos y una mayor autoestima. La elección de los deportes debe reflejar las preferencias de la persona, su habilidad, condición física, costumbres locales y recursos disponibles.
- Deben fomentarse actividades de bajo impacto como la natación y el golf. No se recomiendan los deportes de contacto como fútbol, rugby, box y luchas. Antes de practicar actividades deportivas, el paciente debe hablar con su médico sobre la conveniencia de éstas, el equipo protector y la profilaxis previa necesaria.
- Deben fomentarse programas deportivos organizados, en vez de actividades no estructuradas, para las que pudiera no contarse con equipo protector y supervisión.

SECCIÓN 2

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Introducción

Diversos trastornos hemorrágicos pueden presentar síntomas clínicos muy similares. A fin de garantizar que un paciente reciba el tratamiento adecuado, es indispensable un diagnostico correcto. Esta sección proporciona directrices generales para el diagnóstico de la hemofilia. Para información detallada sobre aspectos técnicos e instrucciones específicas sobre pruebas de detección y ensayos de factor, por favor consulte el manual de laboratorio de la FMH, *Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación*.

El diagnóstico preciso sólo puede realizarse con el apoyo de un servicio de laboratorio completo y exacto. Depende del laboratorio seguir protocolos y procedimientos estrictos que requieren:

- Conocimientos y experiencia en pruebas de coagulación en laboratorio
- Uso de equipo y reactivos adecuados
- Garantia de calidad.

Conocimientos y experiencia en pruebas de coagulación

Principios de diagnóstico

- Comprensión de las características clínicas de la hemofilia y de la idoneidad del diagnóstico clínico.
- Uso de pruebas de detección para identificar la causa potencial de una hemorragia; por ejemplo, recuento plaquetario, tiempo de hemorragia (TH), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).
- Confirmación del diagnóstico mediante un ensayo de factor.

Aspectos técnicos

Preparación del paciente antes de una extracción de sangre

- Debe solicitarse al paciente que ayune antes de la extracción de sangre. El ayuno permite a la sangre eliminar el exceso de lípidos que podrían afectar la medición de proteínas con equipos automatizados de análisis.
- Debe solicitarse al paciente que evite tomar medicamentos que puedan afectar los resultados de la prueba, tales como AAS, que puede afectar gravemente la función plaquetaria y prolongar el tiempo de hemorragia.

Recogida de la muestra

- Es preferible que la muestra se extraiga cerca del laboratorio a fin de asegurar su transporte rápido al mismo. En caso de retraso en el transporte (> 1 hora), la muestra deberá transportarse en hielo.La muestra sólo deberá extraerse después de que el paciente haya estado en reposo de 15 a 30 minutos.
- La punción venosa debe ser limpia y la muestra debe extraerse dentro del minuto siguiente a la aplicación del torniquete, sin demasiada estasis venosa.
- La sangre debe recogerse en una jeringa plástica con una aguja de mariposa pequeña (de calibre estándar 19-21 para adultos, y 22-23 para niños pequeños).
- Debe evitarse el uso de sangre proveniente de un catéter fijo para pruebas de coagulación. También debe evitarse la espuma en la muestra de sangre. A menudo es útil descartar los primeros 2 ml de sangre extraída.
- La muestra debe transferirse a tubos citratados (soluciones acuosas al 3.2% de citrato trisódico dihidratado o al 3.8% de citrato trisódico pentahidratado constituyen anticoagulantes adecuados), conservando la proporción de sangre y citrato en 9:1.
- La mezcla rápida y adecuada con la solución de citrato debe realizarse mediante una suave inversión.
- La muestra debe procesarse de inmediato. Si hay retrasos para efectuar las pruebas, deberá prepararse plasma pobre en plaquetas (PPP) (véase cuadro siguiente) y almacenarse a una temperatura de 4° C, donde puede permanecer durante dos horas antes de realizarse el ensayo. Si las pruebas van a realizarse mucho después, el plasma debe congelarse de inmediato a -30° C y permanecer almacenado por algunas semanas, o hasta seis meses si se almacena a -70° C.

Preparación de plasma pobre en plaquetas (PPP)
• Preparado mediante centrifugación de la muestra a 2,000 g (3,500 rpm en centrifugadoras comunes estándar) durante 15 minutos (a 4° C de ser posible). • El PPP puede mantenerse a temperatura ambiente (20° a 25° C) para la prueba deTP y el ensayo de factor VII, pero es mejor mantenerlo a 4° C para todas las demás pruebas. • De preferencia, las pruebas deben realizarse dentro de las dos horas posteriores a la extracción, de otro modo, el PPP debe congelarse a una temperatura de -30 a 70° C, según lo antes descrito.

Detección de resultados finales

Muchos laboratorios ahora cuentan con algún tipo de equipo automatizado o semiautomatizado para análisis de coagulación. No obstante, para quienes utilizan una técnica manual, la detección de los resultados finales requiere de considerable experiencia, particularmente si el tiempo de coagulación es prolongado y el coágulo es delgado y tenue.

- Es importante adoptar una convención uniforme en el laboratorio, que garantice consistencia en la detección de los resultados finales de la coagulación.
- El tubo deberá sumergirse dentro y fuera de un baño de agua, en un ángulo que permita observar el coágulo, de modo que la temperatura a la que ocurra la coagulación permanezca constante (37° C).

Pruebas de rastreo

- Las siguientes pruebas pueden realizarse a pacientes que se sospecha padecen un trastorno de la coagulación: conteo plaquetario, TH, TP y TTPA.
- Con base en estas pruebas puede identificarse la categoría del trastorno de la coagulación (véase cuadro siguiente).
- Estas pruebas podrían no detectar anormalidades en pacientes con trastornos de la coagulación leves, así como en pacientes con deficiencia de factor XIII (FXIII) o en aquéllos con baja actividad inhibitoria de la fibrinólisis (alfa 2 antiplasmina, PAI-1).

Trastorno probable	TP	TTPA	TH	Recuento plaquetario
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A ó B	Normal	Prolongado	Normal	Normal
FvW	Normal	Normal o prolongado	Normal o prolongado	Normal o reducido
Defecto plaquetario	Normal	Normal	Normal o prolongado	Normal o reducido

Estudios de corrección (estudios de mezcla)

- Los estudios de corrección o de mezcla usando lotes de plasma normales (LPN) ayudarán a definir si los tiempos de coagulación prolongados se deben a una deficiencia de factor o a la presencia de un inhibidor anticoagulante circulante. (Para detalles sobre pruebas de detección de inhibidores, consulte el manual de laboratorio de la FMH).
- Si no fuera posible realizar un ensayo de factor, pueden utilizarse estudios de corrección con plasma desprovisto de FVIII/FIX para identificar la deficiencia específica.

Ensayo de factor

El ensayo de factor se requiere en los siguientes casos:

- **Para determinar el diagnóstico** (para detalles técnicos, consulte el manual de laboratorio de la FMH).
- **Para supervisar el tratamiento**
  - La supervisión en el laboratorio de concentrados de factor de coagulación es posible mediante la medición de los niveles de factor de coagulación previos y posteriores a la infusión.
  - A partir de la cantidad de factor de coagulación administrada al paciente debe poder predecirse el incremento en los niveles plasmáticos. Este enfoque es particularmente importante cuando se realicen procedimientos quirúrgicos. También es útil para documentar la relación entre dosis y respuesta.
  - Una respuesta menor a la esperada 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. Las directrices de la Asociación Americana de Bancos de Sangre actualmente recomiendan un contenido de FVIII de 80 unidades por bolsa.

- **Para la detección de portadoras**
  - El análisis fenotípico o genético de portadoras de hemofilia requiere de pericia que podría no estar disponible en muchos laboratorios.
  - En el caso de los análisis fenotípicos, la relación de factor VIII:C (FVIII:C) respecto del antígeno de factor von Willebrand (VIII:C/FvW:Ag) normalmente es de 1.0. Un resultado menor de 0.7 implica 80% de posibilidades de que una mujer sea portadora. Estas pruebas deberán repetirse antes de confirmar el diagnóstico (para mayores detalles, consulte el manual de laboratorio de la FMH).
  - Debido a que algunas portadoras obligadas podrían presentar una relación normal FVIII:C/FvW:Ag, la detección fenotípica de portadoras de hemofilia podría no ser posible en todos los casos. Las pruebas genotípicas constituyen, por lo tanto, un método más preciso de detección de portadoras, basado en el análisis de ligamiento o la identificación directa de la mutación.

Personal capacitado

Aun las pruebas de coagulación más sencillas son de naturaleza compleja. Un técnico interesado en el campo de la coagulación necesita una comprensión profunda de las pruebas a fin de lograr resultados precisos. Es provechoso contar con un técnico que haya recibido capacitación adicionales en un centro especializado.

- La FMH ofrece becas para capacitación de laboratorio más especializadas, por lo general en un centro internacional de entrenamiento en hemofilia.
- La FMH ha diseñado un curso de *capacitación para capacitadores*, para que técnicos con experiencia entrenen a otros, quienes a su vez repiten el proceso al volver a sus países.
- Los talleres de laboratorio son parte esencial de las actividades de la FMH. El objetivo de estos talleres es demostrar y enseñar habilidades prácticas en el campo de la coagulación, y transmitir el mensaje de que pueden obtenerse buenos resultados usando tecnología y equipo básicos, siempre y cuando se sigan “buenas prácticas de laboratorio”. Posteriormente, estas habilidades pueden adaptarse a tecnología más automatizada.

Uso de equipo y reactivos adecuados

El equipo y los reactivos constituyen las herramientas de la actividad en cualquier laboratorio. Los siguientes requisitos son indispensables para realizar pruebas de laboratorio precisas.

Equipo

- Un baño de agua colocado en un área bien iluminada. La temperatura del baño debe ser de 37° C ± 0.5° C.
- Debe haber una buena fuente de luz cerca del baño a fin de poder observar con precisión la formación del coágulo.

- Se requieren cronómetros para medir el tiempo.
- Se necesitan pipetas automatizadas (ya sea fijas o de volumen variable) capaces de dispensar 0.1 ml y 0.2 ml con exactitud.
- Para las pruebas de factor deben usarse tubos de ensayo de cristal siliconizado limpios (7.5 cm x 1.2 cm) y no se recomienda su reutilización.
- Del mismo modo, siempre que sea posible debe evitarse la reutilización de consumibles plásticos o de cristal, a menos que se sigan estrictas directrices de lavado. No deben reutilizarse *recipientes plásticos usados en equipos de análisis de coagulación*.
- Actualmente existen varios coagulómetros automáticos y semiautomáticos.

  Este equipo tiene las siguientes ventajas:
  - Precisión en la lectura de resultados finales.
  - Capacidad para realizar múltiples ensayos de coágulacion.
  - Reducción de errores de observación. El resultado final de la reacción se mide de manera electromecánica o fotoeléctrica.
  - Las reacciones se realizan en cubetas (transparentes) de poliestireno, en lugar de tubos de cristal.

Todo equipo requiere mantenimiento a fin de conservarlo en buenas condiciones de trabajo.

- Cuando se adquiere equipo, deben tenerse en cuenta y reservar los recursos necesarios para su mantenimiento periódico por un especialista.
- Debe verificarse que las pipetas dispensen volúmenes precisos.
- Debe revisarse periódicamente la temperatura de baños de agua, refrigeradores y congeladores.

Reactivos

- Es una buena práctica garantizar la continuidad en el abastecimiento de los reactivos elegidos, prestando atención a la continuidad de los lotes y a una vida útil larga. Esto puede lograrse solicitando al proveedor que, de ser posible, reserve el mismo lote para el laboratorio.
- No se recomienda cambiar de proveedor de material, a menos que haya problemas de abastecimiento o debido a resultados de calidad dudosa. Diferentes marcas pueden tener sensibilidades totalmente diferentes y no deben utilizarse al mismo tiempo.
- Deben seguirse las instrucciones proporcionadas con el reactivo. En caso de duda, comunicarse con un centro de referencia.
- Debe prestarse atención especial a la estabilidad del reactivo. Una vez que el reactivo se reconstituya o descongele para su uso diario, su calidad se deteriorara rápidamente, especialmente a altas temperaturas.
- Una vez que se han determinado la prueba y los reactivos adecuados, deben definirse los rangos normales.

Garantia de la calidad

- Garantia de calidad (GC) es un término general usado para describir todas las medidas tomadas a fin de garantizar la fiabilidad de pruebas e informes de laboratorio.

- La garantia de calidad cubre todos los aspectos del proceso de diagnóstico, desde la toma de muestras, separación, análisis y control interno de la calidad (CIC), hasta el informe de los resultados y la garantía de que éstos lleguen a manos del especialista.
- El CIC se utiliza para determinar si una serie de técnicas y procedimientos se han llevado a cabo de manera consistente durante un periodo determinado. Para esto deben incluirse muestras de plasma normales y anormales.
- Es responsabilidad de todas las personas involucradas asegurarse de que los procedimientos se siguen de manera adecuada.
- La participación en un plan de valoración externa de la calidad forma parte esencial de la garantia de calidad.

Plan de valoración de calidad externa (EQAS)

Se recomienda enfáticamente que los laboratorios participen en un plan de valoración de calidad externa (EQAS por sus siglas en inglés). Esencialmente, este es un plan que audita la eficacia de los sistemas internos de garantia de calidad usados en un laboratorio y proporciona una medida de la competencia del mismo.

- Los EQAS ayudan a identificar el grado de concordancia entre los resultados de un laboratorio con los obtenidos por otros laboratorios.
- La participación en este tipo de planes ayuda a generar confianza entre un laboratorio y sus usuarios.
- El EQAS de la FMH/Organización Mundial de la Salud (OMS) está específicamente diseñado para satisfacer las necesidades de centros de tratamiento de hemofilia de todo el mundo. El plan incluye análisis relevantes para el diagnóstico y tratamiento de hemorragias. Los detalles de este plan, operado a través del Plan Nacional de Valoración de Calidad Externa del Reino Unido, en Sheffield, pueden obtenerse de la FMH.
- También están disponibles otros planes nacionales e internacionales de valoración de la calidad.

Para que un laboratorio logre un alto nivel de confiabilidad en sus análisis y para participar con éxito en el EQAS, debe tener acceso a materiales y normas de referencia internacionales y debe garantizar la capacitación adecuado y permanente de su personal.

Materiales de referencia y estándares

Los materiales de referencia y estándares son indispensables a fin de uniformizar los procedimientos de pruebas y ensayos que se llevan a cabo en el laboratorio. Proporcionan una fácil referencia sin la cual no es posible garantizar resultados precisos.

- Pueden utilizarse lotes de plasma normales, trazables a un material de referencia internacional de la OMS. Consulte el cuadro siguiente para la preparación un lote normal.
- Es importante ser consistente y utilizar un estándar para plasma al realizar pruebas a muestras de plasma y un estándar para concentrados cuando se realizan pruebas de concentrados.
- Los plasmas estándar y de referencia están disponibles comercialmente y pueden usarse para calibrar plasmas de referencia locales, ya que son trazables a las normas internacionales de la OMS.
- Las normas internacionales de la OMS pueden obtenerse directamente del Instituto Nacional de Normas y Control Biológicos (NIBSC por sus siglas en inglés), con sede en el Reino Unido.

Preparación de lotes de plasma normales (LPN)
• Deberán recogerse en citrato por lo menos 20 muestras de sangre (de 10 a 20 ml c/u) de individuos sanos y centrifugarse inmediatamente a 2,000 g durante 15 minutos (a 4° C, de ser posible). • El plasma de todas estas muestras deberá combinarse en un lote e inmediatamente congelarse en partes alícuotas de 500 ul a -70° C. Deberá ponerse especial atención a fin de que no se produzca espuma durante la mezcla. • Durante cada ensayo, puede extraerse una parte alícuota y descongelarse a 37° C, luego de lo cual se mezcla suavemente y se coloca de inmediato en hielo. Una vez descongelada, no debe volverse a congelar y reutilizarse. • Debe evitarse la agitación vigorosa de las muestras de plasma.

SECCIÓN 3

COMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS DE LA HEMOFILIA

Introducción

Los lugares más comunes de hemorragias en una persona con hemofilia son articulaciones y músculos de las extremidades. Dependiendo de la gravedad del trastorno, basada en los niveles de factor, los episodios hemorrágicos son frecuentes y espontáneos cuando la hemofilia es severa (< 1%) o principalmente ocurren luego de traumatismos menores en el caso de hemofilia moderada (1–5%). En una persona con hemofilia leve (5–40%) sólo se presentan hemorragias con traumatismos mayores o cirugía.

A continuación se describen las complicaciones ortopédicas comunes de la hemofilia.

Hemartrosis aguda

- En un niño con hemofilia severa, la primera hemartrosis espontánea por lo general ocurre antes de los dos años de edad, aunque podría presentarse posteriormente.
- Sin tratamiento adecuado, las hemorragias repetidas ocasionarán deterioro progresivo de articulaciones y músculos.
- Lo anterior provocará una grave pérdida de función debida a la deformidad articular, pérdida de movilidad, atrofia muscular y contracturas, al cabo de la primera o segunda década de vida.
- El origen de la hemorragia es el sinovio. Se trata de un tejido muy delicado y sumamente vascularizado que recubre y lubrica el espacio articular.
- La persona que padece hemorragias articulares puede reconocerlas desde sus manifestaciones más precoces, que son una sensación de cosquilleo y tirantez en la articulación. Esta “aura” precede la aparición de las características clínicas de la hemartrosis aguda: dolor, inflamación y movilidad limitada.
- Una vez que la sangre llena la cavidad articular, la articulación aparecerá inflamada, caliente y sensible al tacto. Lo anterior provocará la búsqueda de la postura más cómoda para la articulación, que es la flexión. Cualquier intento por cambiar esta postura causará más dolor y, por ende, limitará la movilidad. Enseguida, conforme el paciente trata de evitar cualquier movimiento, se presentarán espasmos musculares secundarios.
- El objetivo del tratamiento de la hemartrosis aguda es detener la hemorragia tan pronto como sea posible. Idealmente, esto debería ocurrir cuando la persona reconoce el “aura”.
- El paso inicial más importante en el tratamiento de la hemartrosis aguda es la administración de terapia reemplazo de factor tan pronto como sea posible y en

niveles suficientemente elevados para detener la hemorragia (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52).

- El método más eficaz para proporcionar terapia de reemplazo de factor es contar con un programa de tratamiento en el hogar que permita al paciente con hemofilia informado (o a los miembros de su familia) administrar el factor en el momento adecuado. *Las hemorragias articulares que no mejoran al cabo de 12-24 horas deben ser evaluadas por un proveedor de cuidados para la salud*.
- Otras medidas para ayudar a controlar la hemorragia y disminuir el dolor son las siguientes:
    - Descanso en la posición confortable.
    - Inmovilización (parcial y temporal) con entablillados, almohadas, cabestrillos y muletas, dependiendo de la articulación afectada.
    - Inmediata aplicación de hielo que debe continuarse por lo menos durante las primeras 12 horas. El hielo no deberá estar en contacto directo con la piel.
    - Elevación de la articulación afectada.
    - Puede usarse un vendaje con presión tolerable.
    - El uso de medicamentos narcóticos para mitigar el dolor debe supervisarse cuidadosamente y de preferencia evitarse debido a la naturaleza crónica de los episodios hemorrágicos y al riesgo de desarrollar una adicción.
    - Los medicamentos anti-inflamatorios no esteroides (AINE) y los que contienen ácido acetilsalicílico (AAS) están contraindicados durante episodios hemorrágicos agudos. No obstante, pueden utilizarse con prudencia ciertos medicamentos inhibidores COX-2.

- Debe enfatizarse la fisioterapia como parte activa del tratamiento de hemorragias articulares agudas.
    - 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 funcionamiento.
    - Esto implica disminuir gradualmente la flexión de la articulación e intentar extenderla completamente.
    - Lo anterior debe incluir estiramiento suave y pasivo y, sobre todo, contracciones musculares activas a fin de lograr la extensión.
    - Entre más pronto la articulación se encuentre en posición de funcionamiento, más rápido se reinstaurará el control muscular activo, lo que a su vez evitará la atrofia muscular y la pérdida de movilidad articular.

Aspiración

En casos de hemartrosis aguda, podría considerase la aspiración (remoción de la sangre de una articulación) bajo ciertas circunstancias. Cuando hay considerable acumulación de sangre en una articulación, la remoción precoz de la sangre debe mitigar rápidamente el dolor y en teoría reducir los efectos dañinos que la sangre tiene sobre el cartílago articular. No obstante, la aspiración articular no es práctica porque, idealmente, debería realizarse de manera muy precoz luego del episodio hemorrágico (< 12 horas) y debe realizarla un médico en una instalación médica.

- Las situaciones en las que podría considerarse una aspiración articular incluyen:
    - Una hemartrosis que no ha respondido a terapia de reemplazo de factor al cabo de 48–72 horas;

- Dolor e inflamación desproporcionados a la hemorragia por sí sola, en cuyo caso es necesario asegurarse de que no se trata de una articulación séptica.

- No debe realizarse la aspiración cuando hay infección cutánea superficial.
- La presencia de inhibidores también deberá considerarse como posible motivo de hemorragia persistente cuando se ha administrado la terapia de reemplazo adecuada y debe verificarse antes de intentar la aspiración.
- Cuando se realiza la aspiración, debe hacerse con niveles de factor de por lo menos 30–50% durante 48–72 horas. *No debe realizarse la aspiración en circunstancias en las que no se dispone de terapia de reemplazo de factor.*
- Debe utilizarse una jeringa de diámetro grande, por lo menos calibre 16.
- La articulación deberá inmovilizarse por completo durante una hora después de la aspiración.

Hematomas musculares

Las hemorragias en músculos y tejidos blandos que requieren tratamiento inmediato son aquéllas que ocurren en lugares donde afectan a los grupos de músculos flexores de brazos y piernas. Los lugares más peligrosos para hemorragias son aquéllos en donde hay riesgo de daño a la función neurovascular. Éstos incluyen:

- El músculo iliopsoas, que puede causar parálisis del nervio femoral;
- El músculo gastrocnemio, que puede causar lesiones al nervio tibial posterior y contractura muscular que provoque una deformidad equina; y
- El grupo flexor de los músculos del antebrazo, que puede causar contractura isquémica de Volkmann.

El tratamiento de estas hemorragias incluye lo siguiente:

- Evaluación clínica y supervisión rigurosas.
- Inicio inmediato de terapia de reemplazo de factor.
- Hemorragias graves en estos lugares críticos podrían requerir mayores niveles de factor de reemplazo y durante periodos más prolongados (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52).
- Otras medidas, como las antes citadas para hemorragias articulares agudas, tales como elevación de la extremidad afectada y fisioterapia, también deben incluirse en el tratamiento de una hemorragia muscular aguda.

Hemartrosis crónica

Cuando una articulación se ve afectada por episodios hemorrágicos recurrentes (articulación diana), tienen lugar cambios crónicos que afectan todos los tejidos dentro y fuera de la articulación: sinovio y cartílago, cápsula y ligamentos, hueso y músculos.

- La sinovitis crónica por lo general se observa durante la primera y segunda décadas de vida.
- El tratamiento de la artropatía hemofílica crónica depende del estado en el que se encuentra.

Sinovitis crónica

Con hemorragias articulares repetidas, el sinovio se inflama de manera crónica y eventualmente se hipertrofia, haciendo que la articulación aparezca sumamente inflamada. Esta inflamación, por lo general no es tensa ni particularmente dolorosa. Existe atrofia muscular, aunque se preserva un rango de movilidad articular relativamente bueno.

El diagnóstico se realiza por medio de un examen físico detallado de la articulación. La presencia de hipertrofia sinovial puede confirmarse mediante ultrasonido e imágenes de resonancia magnética (IRM). Simples radiografías y particularmente las IRM ayudarán a definir la magnitud de los cambios articulares. El objetivo del tratamiento es controlar la sinovitis y preservar una buena función articular. Las opciones incluyen:

- Ejercicios diarios para mejorar la fortaleza muscular y preservar el movimiento articular son de primordial importancia. Idealmente, debe administrarse terapia de reemplazo de factor con la frecuencia y los niveles suficientes para evitar nuevas hemorragias.
- Si hay concentrados disponibles en dosis suficientes, los tratamientos de corta duración (6 a 8 semanas) de profilaxis secundaria, con fisioterapia intensiva son provechosos.
- AINE (inhibidores COX-2).
- Inyección intra-articular de un esteroide de acción prolongada.

Sinovectomía

De persistir la sinovitis crónica con hemorragias recurrentes frecuentes que no pueden controlarse con otros medios, debe considerarse la sinovectomía. Las opciones de la sinovectomía incluyen sinoviórtesis química o radioisotópica, y sinovectomía artroscópica o de cirugía abierta.

- La sinovectomía quirúrgica, ya sea abierta o artroscópica, requiere de considerables recursos y un equipo experimentado; de un centro de tratamiento de hemofilia comprometido, y de una buena provisión de factor de coagulación. En la actualidad, la sinovectomía quirúrgica raras veces es necesaria y sólo se considera cuando otros procedimientos menos invasores e igualmente eficaces no han tenido éxito.
- La sinovectomía no quirúrgica debe ser el procedimiento preferido para el tratamiento de la sinovitis hemofílica crónica. Se ha demostrado que la sinovectomía radioisotópica utilizando un emisor beta puro (fósforo-32 o ytrio-90) es la más eficaz y menos invasora; es la que causa menos efectos secundarios y se realiza en un entorno sencillo de atención ambulatoria. También requiere de muy poca o nula fisioterapia de seguimiento. Solamente se necesita una sola dosis de factor de coagulación, con una dosis única del isótopo.
- Si no se cuenta con un radioisótopo, la sinovectomía química es una alternativa adecuada. Pueden utilizarse rifampicina o clorhidrato de oxitetraciclina. La sinovectomía crónica requiere inyecciones semanales hasta que se controle la sinovitis. Estas dolorosas inyecciones requieren de medicamentos y una dosis de concentrado de factor para cada inyección. La necesidad de múltiples inyecciones nulifica el bajo costo de la sustancia química.

Artropatía hemofílica crónica

Esta puede desarrollarse en cualquier momento a partir de la segunda década de la vida, algunas veces antes, dependiendo de la gravedad de las hemorragias y su tratamiento. Es

causada por una sinovitis crónica persistente y hemartrosis recurrentes que provocan un daño irreversible al cartílago articular.

- Conforme progresa la pérdida de cartílago se desarrolla un padecimiento artrítico progresivo, junto con contracturas secundarias de tejido blando, atrofia muscular y deformidades angulares.
- A medida que la condición crónica de la artropatía avanza, hay menos inflamación debido a la fibrosis progresiva del sinovio y la cápsula.
- Es común la pérdida de movilidad por contracturas de flexión que causan la pérdida de función más importante.
- Puede o no haber dolor.

Las características radiográficas de la artropatía hemofílica crónica dependen de la magnitud del daño:

- Los primeros cambios mostrarán inflamación de tejidos blandos, crecimiento epifiseal exagerado y osteoporosis.
- La disminución del espacio del cartílago oscilará desde mínima hasta pérdida completa.
- Aparecerán erosiones óseas y quistes óseos subcondrales que provocarán superficies óseas articulares irregulares, las cuales pueden causar deformidades angulares.
- Puede haber anquilosis fibrosa/ósea.

El objetivo del tratamiento es mejorar la función articular y mitigar el dolor. Las opciones de tratamiento para la artropatía hemofílica crónica dependerán de:

- El estado del padecimiento;
- los síntomas del paciente; y
- los recursos disponibles.

La fisioterapia supervisada constituye una parte muy importante del tratamiento en esta etapa. Es necesaria la terapia de reemplazo de factor si se presentan hemorragias recurrentes durante la fisioterapia. El dolor deberá controlarse con analgésicos adecuados.

- Siempre que sea posible, deben evitarse medicamentos narcóticos.
- Pueden usarse AINE (ciertos inhibidores COX-2) para mitigar el dolor de la artritis.

Las técnicas de tratamiento conservadoras incluyen:

- Series de yesos a fin de ayudar a corregir las deformidades; y
- ortesis y aparatos ortopédicos para apoyar articulaciones inestables y dolorosas.

Si estas medidas conservadoras no lograran mitigar el dolor y mejorar la función de manera satisfactoria, podría considerarse una intervención quirúrgica. Para realizar cualquier procedimiento quirúrgico deberá contarse con recursos adecuados, incluyendo concentrados de factor suficientes.

Los procedimientos quirúrgicos, dependiendo del padecimiento específico que necesita corregirse, pueden incluir:

- Sinoviórtesis radionucleótida;
- liberación de tejido blando extra-articular para el tratamiento de contracturas;
- artroscopia para liberar adhesiones intra-articulares y corregir la compresión;
- sinovectomía del codo con escisión de la cabeza radial;

- osteotomía para corregir una deformidad angular;
- prótesis articulares de reemplazo, en casos graves que afectan una articulación importante (rodilla, cadera, hombro); y
- artrodesis del tobillo que ofrece excelente mitigación del dolor y corrección de la deformidad, con notable mejora de la función.

Pseudotumores

Un padecimiento inherente a la hemofilia que puede poner en peligro las extremidades o la vida es el pseudotumor. Por lo general se observa en un hueso largo o en la pelvis. 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. Si no recibe tratamiento, el pseudotumor puede alcanzar un tamaño enorme, provocando presión sobre las estructuras neurovasculares y fracturas patológicas. Puede surgir una fístula en la piel que lo cubre.

- El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo físico de una masa localizada.
- Los resultados radiográficos incluyen una masa de tejido suave con destrucción ósea adyacente.
- Mediante tomografía computarizada (CT scan) o IRM puede obtenerse una evaluación más detallada y precisa de un pseudotumor.

El tratamiento depende del tamaño, lugar, tasa de crecimiento del tumor y su efecto en las estructuras adyacentes. Si bien es posible vigilar algunos pseudotumores muy pequeños cuando se utiliza terapia de reemplazo de factor, la mayoría de los pseudotumores requieren cirugía.

- Escisiones quirúrgicas, incluyendo amputaciones, pueden ser necesarias en caso de tumores grandes.
- La cirugía puede incluir aspiración seguida de inyecciones de goma de fibrina en algunas lesiones de ubicación periférica y en lugares bien localizados.

Fracturas

Las fracturas en personas con hemofilia no son inusuales y por lo general ocurren alrededor de la rodilla y la cadera. La persona con hemofilia corre el riesgo de fracturas alrededor de articulaciones, las cuales podrían causar considerable pérdida de movimiento, y en huesos osteoporóticos. El tratamiento de una fractura en casos de hemofilia requiere la administración inmediata de terapia de reemplazo de factor.

- Inicialmente deben lograrse niveles de por lo menos 50% y mantenerse de 3 a 5 días.
- Pueden mantenerse niveles menores de 10 a 14 días, mientras se estabiliza la fractura.
- El tratamiento de la fractura debe realizarse de manera adecuada para el tipo de fractura del que se trate, lo que incluye tratamiento operatorio bajo cobertura adecuada de concentrados de factor de coagulación.
- Debe tenerse cuidado para evitar una inmovilización prolongada que podría provocar considerable limitación del rango de movimiento en articulaciones adyacentes.
- Debe iniciarse fisioterapia tan pronto como la fractura se haya estabilizado.

SECCIÓN 4

SELECCIÓN DE CONCENTRADOS DE FACTOR DE COAGULACIÓN Y OTROS MEDICAMENTOS

Concentrados de factor de coagulación

Las preparaciones comerciales de FVIII y FIX liofilizados están disponibles bajo varias marcas. Todos estos productos han sido sometidos a procesos de eliminación/inactivación viral. Incluir detalles de todos los factores de coagulación disponibles queda fuera del alcance de este documento. Tal información se encuentra disponible en el *Registro de concentrados de factor de coagulación* de las doctoras Carol Kasper y Meirione Costa e Silva, establecido por el Subcomité sobre factores VIII y IX de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (ISTH), en 1997. El registro es actualizado cada año y puede obtenerse de la FMH como documento impreso o desde su página Internet. Incluye información sobre:

- Donantes (nacionalidad, remunerados o no remunerados);
- método de obtención del plasma;
- pruebas serológicas a donantes;
- pruebas a mini-lotes de plasma para detectar ácido nucleico viral tras su amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés);
- ubicación de las instalaciones de fraccionamiento;
- métodos de fraccionamiento;
- métodos de inactivación viral o filtración;
- niveles de purificación;
- identidad de distribuidor y fabricante; y
- área en la que se pretende distribuir (nacional o exportación).

La FMH también ha publicado la *Guía para la evaluación de concentrados de factor de coagulación*. Esta guía abarca los importantes principios que intervienen en la selección de productos adecuados para el tratamiento de la hemofilia y también está disponible en la página Internet de la FMH. Al seleccionar productos, debe tenerse en cuenta tanto la calidad del plasma como el proceso de fabricación. Los puntos clave pueden resumirse como sigue:

- Los productos obtenidos de plasma fraccionado tienen un historial de transmisión de virus a través de la sangre (VHB, VHC y VIH).
- Los concentrados derivados de plasma producidos utilizando los procesos actuales y buenas prácticas de fabricación (BPF) se encuentran entre los productos terapéuticos de más bajo riesgo utilizados en la actualidad.
- La seguridad del producto es resultado de esfuerzos en diversas áreas:
    - Mejor selección de donantes (exclusión de donantes en situaciones de riesgo);

- mejores pruebas de detección a donaciones, incluyendo pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAT por sus siglas en inglés);
- tipo y número de etapas de inactivación y/o eliminación viral incorporadas al proceso de fabricación.

- La inactivación viral incorporada al proceso de fabricación es la técnica que más ha contribuido por sí sola a la seguridad del producto.
- Los tipos de plasma se distinguen en función del:
  - tipo de donante (remunerado o no remunerado), lo cual, cuando se reglamenta de acuerdo con las normas actuales, resulta en una seguridad equivalente a la de los productos fabricados industrialmente; y
  - método de recolección.
- En la práctica, todas las fuentes de sangre sometida a pruebas de detección adecuada darán por resultado productos seguros y eficaces, si los procesos se optimizan de manera adecuada y si se siguen BPF.
- Es importante incluir en el proceso de fraccionamiento una o más etapas con capacidad validada para inactivar o eliminar los virus más relevantes, principalmente virus envueltos como VIH, VHB y VHC. Esto da por resultado productos de plasma que esencialmente están libres del riesgo de estos virus. Los procesos de inactivación y eliminación son menos eficaces en el caso de virus no envueltos (principalmente VHA y parvovirus B19).
- Actualmente no hay prueba de detección para la enfermedad Creutzfeldt-Jakob variante (ECJv), ni etapas de fabricación establecidas para la inactivación del agente. La presencia de la ECJv en la población de donantes del Reino Unido hizo necesario excluir del fraccionamiento el plasma de donantes del Reino Unido y ha llevado a la exclusión de individuos considerados como grupo de riesgo, provenientes de otras poblaciones de donantes.
- No existe un riesgo establecido de transmisión de la ECJv a través de productos de plasma.

Elección de productos para terapia de reemplazo

Dos aspectos merecen consideración especial:

- Pureza del producto;
- Inactivación/eliminación viral.

Pureza

La pureza se refiere al porcentaje del ingrediente deseado (por ejemplo, FVIII) en concentrados, en relación con otros ingredientes presentes. No se ha acordado universalmente una clasificación de productos basada en la pureza, pero pueden hacerse las siguientes generalizaciones:

- Baja pureza equivale a menos de 10 UI de proteína por mg de producto.
- Pureza intermedia equivale a 10–100 UI de proteína por mg de producto.
- Alta pureza equivale a 100–1,000 UI de proteína por mg de producto.
- Muy alta pureza equivale a más de 1,000 UI de proteína por mg de producto.

- El grado de pureza de los concentrados disponibles en el mercado varía considerablemente. Algunos productos pueden tener alta o muy alta pureza en una etapa del proceso de fabricación, pero posteriormente son estabilizados con albúmina, lo que disminuye su pureza final. En general, los productos de pureza más elevada tienden a relacionarse con bajos rendimientos de fabricación. En parte, esto se debe a un porcentaje más bajo de factor von Willebrand (la proteína portadora natural del FVIII). Por lo tanto, estos concentrados son más costosos.
- En algunos productos, una mayor pureza implica beneficios clínicos. Por ejemplo, los concentrados de FIX de alta pureza desprovistos de factores II, VII y X son preferibles para el tratamiento de la hemofilia B en lugar de los llamados concentrados de complejo de protrombina, fabricados a partir de una mezcla de estos factores. El riesgo de complicaciones tromboembólicas disminuye con los productos de alta pureza.
- No se ha demostrado de manera convincente que la pureza de los concentrados de FVIII mejore la seguridad de estos productos, siempre que existan medidas adecuadas de reducción viral.

Inactivación/eliminación viral

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 gama de virus, tanto con envoltura lípida como sin ella, incluyendo VIH, VHA y VHC.
- El tratamiento con solvente/detergente es eficaz contra el VHC y el VIH, pero no inactiva virus no envueltos, como el VHA.

Algunos virus (como el parvovirus humano B19) son relativamente resistentes a ambos tipos de proceso y ninguno de los métodos actuales puede inactivar priones. La nano (ultra) filtración puede utilizarse para eliminar virus pequeños como el parvovirus.

Al elegir un producto, la calidad del plasma y las pruebas a las que es sometido deberían ser una consideración primordial. 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. Si sólo se utiliza una etapa, es deseable que ésta inactive virus tanto con envoltura lípida como sin ella.

Productos recombinantes/derivados de plasma

La FMH no expresa una preferencia por productos recombinantes en vez de concentrados derivados de plasma y la elección eventual entre estas clases de producto se realizará de acuerdo con criterios locales.

Crioprecipitado

- El crioprecipitado se prepara mediante el descongelamiento lento de plasma fresco congelado (PFC) a una temperatura de 4° C durante 10 a 24 horas.
- Cuando el crioprecipitado tiene apariencia de un precipitado insoluble y se separa por centrifugación, contiene cantidades importantes de FVIII (cerca de 5 UI/ml), factor von Willebrand (FvW), fibrinógeno y FXIII (pero no FIX o XI). El sobrenadante

resultante es llamado plasma desprovisto de crioprecipitado y contiene otros factores de coagulación, como los factores VII, IX, X y XI.

Hay varias preocupaciones respecto al crioprecipitado:

- El contenido de factor de coagulación de las unidades individuales es variable y por lo general no está controlado.
- El crioprecipitado no se somete a procedimientos de inactivación viral (como calor y/o tratamiento con solvente/detergente) y esto inevitablemente se traduce en un riesgo de transmisión de patógenos virales, lo cual no es insignificante si se toma en cuenta la exposición repetida. Por lo tanto, el uso de este producto para el tratamiento de trastornos congénitos de la coagulación sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de factor de coagulación no se encuentran disponibles.

La FMH apoya el uso de concentrados de factor de coagulación en vez de crioprecipitado. No obstante, la FMH reconoce la realidad de que el crioprecipitado de un sólo donante es todavía ampliamente usado en países de todo el mundo en donde constituye la única opción de tratamiento asequible.

Al menos, pueden tomarse ciertas medidas para minimizar el riesgo de transmisión de patógenos virales. Éstas incluyen:

- Cuarentena del plasma hasta que el donante haya sido sometido a posteriores pruebas de detección de anticuerpos de VIH, hepatitis C y HBsAg – una práctica difícil de implementar en países donde la proporción de donantes recurrentes es baja;
- prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) para detección de VIH, VHB y/o VHC – una tecnología que potencialmente tiene mucha más relevancia para la producción de crioprecipitado que de concentrados, ya que de cualquier modo éstos últimos son sometidos a etapas de inactivación viral; y
- política de calidad que incluye la supervisión del contenido de FVIII.

Plasma fresco congelado y plasma desprovisto de crioprecipitado

Mucho de lo que se ha dicho acerca del crioprecipitado se aplica también al uso del plasma fresco congelado (PFC), que es fuente de todos los factores de coagulación, o al plasma desprovisto de crioprecipitado.

- Como el PFC y el plasma desprovisto de crioprecipitado contienen FIX, todavía se utilizan para el tratamiento de la hemofilia B en países que no pueden permitirse concentrados de FIX derivados de plasma.
- El PFC también puede usarse para el tratamiento de hemorragias en pacientes con algunos de los trastornos congénitos de la coagulación menos comunes, cuando los concentrados específicos no se encuentran disponibles (e. g., factor V).
- El PFC y el plasma desprovisto de crioprecipitado también pueden usarse para el tratamiento de pacientes con una deficiencia leve de FXI, cuando un concentrado específico no está disponible o cuando su uso podría ser contraindicado debido al potencial de trombogenicidad.
- Es posible aplicar algunas formas de tratamiento virucida a las unidades de PFC (incluyendo tratamiento con solvente/detergente) y se recomienda el uso de unidades o lotes tratados. No obstante, el tratamiento virucida puede tener cierto efecto sobre

los factores de coagulación. Se ha demostrado que el procesamiento industrial de plasma tratado con solvente/detergente reduce la proporción de los multímeros más grandes de FvW.

La FMH apoya el uso de concentrados de factor de coagulación en vez de PFC o plasma desprovisto de crioprecipitado. No obstante, la FMH reconoce la realidad de que el PFC y el plasma desprovisto de crioprecipitado todavía se utilizan en países de todo el mundo en donde constituyen la única opción de tratamiento asequible.

Otras opciones farmacológicas

Además de los concentrados de factor de coagulación convencionales, hay otros agentes que pueden ser de gran valor en una considerable proporción de casos. Éstos incluyen:

- Desmopresina;
- ácido tranexámico; y
- ácido épsilon aminocaproico.

Desmopresina (DDAVP)

La desmopresina (vasopresina 1-deamino-8-D-arginina, también conocida como DDAVP) es un análogo sintético de la hormona antidiurética (HAD). Luego de su administración, el compuesto eleva los niveles plasmáticos de FVIII y FvW. Debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- El método de administración más común es mediante infusión intravenosa, pero también puede administrarse mediante inyección subcutánea.
- Puede esperarse que una sola infusión intravenosa en dosis de 0.3 microgramos/kg de peso corporal incremente de tres a seis veces el nivel de FVIII.
- La respuesta máxima se observa aproximadamente 90 minutos después de completada la infusión.
- El uso repetido de desmopresina a intervalos cortos puede ocasionar un decremento en la respuesta (taquifilaxis) luego de 1 ó 2 días, de modo que podrían requerirse concentrados de factor cuando sean necesarios niveles de factor más elevados durante un periodo prolongado.
- Antes de su uso terapéutico es preferible someter a prueba la respuesta del paciente, ya que puede haber considerables diferencias individuales.
- El compuesto no es eficaz en pacientes con hemofilia A severa.
- La DDAVP no afecta los niveles de FIX y no es útil en el tratamiento de la hemofilia B.
- La decisión de usar desmopresina debe apoyarse tanto en la concentración basal de FVIII como en la naturaleza del procedimiento. Por ejemplo, no sería factible realizar una gastrectomía en un paciente con un nivel basal de FVIII de 10% o menos. El nivel post-infusión esperado de 30-40% no sería suficiente para garantizar la hemostasia y la respuesta a dosis subsecuentes lo sería todavía menos. Por otro lado, el mismo paciente podría someterse a una extracción dental luego de una infusión.
- La desmopresina es particularmente útil en el tratamiento de hemorragias en mujeres portadoras de hemofilia.
- Las ventajas obvias de la DDAVP sobre productos de plasma son el costo mucho menor y la ausencia de cualquier riesgo de transmisión de infecciones virales.

- Muchos centros administran una infusión de prueba de desmopresina a pacientes adecuados a fin de poder evaluar su valor potencial para uso futuro.

Administración:

- Generalmente la desmopresina se diluye en por lo menos 50-100 ml de solución salina fisiológica y se administra mediante infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.
- Su infusión rápida podría causar taquicardia, rubefacción, temblor y malestar abdominal.
- La retención de agua y la hiponatremia por lo general no constituyen un problema en adultos, aunque la administración concomitante de terapia diurética puede exacerbar el riesgo. Sin embargo, niños menores de dos años y mujeres inmediatamente después del parto parecen presentar un riesgo particular de hiponatremia que podría ocasionar convulsiones.
- El consenso es que la DDAVP no debe administrarse a niños menores de dos años.
- Los fabricantes recomiendan evitar el uso de desmopresina durante el embarazo; no obstante, cada vez hay más experiencia anecdótica, pero sin publicar, de que su uso es seguro durante el embarazo.
- Se ha informado de casos de trombosis (incluyendo infarto de miocardio) luego de una infusión de desmopresina. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos y otros con evidencia de enfermedad arterial.
- La DDAVP también puede ser útil para controlar hemorragias y reducir la prolongación del tiempo de sangrado relacionado con trastornos hemostáticos adquiridos, incluyendo falla renal crónica, enfermedades hepáticas y algunos trastornos plaquetarios.
- Recientemente está disponible un aerosol nasal concentrado, y una dosis de aerosol de 300 microgramos en un adulto es equivalente a la dosis intravenosa normal de 0.3 microgramos/kg. Se sugiere una dosis de 300 microgramos para quienes pesan más de 50 kg y de 150 microgramos para personas de hasta 50 kg. Esta preparación no debe confundirse con la desmopresina más diluida en presentación de aerosol nasal, usada para el tratamiento de diabetes insipidus, que no es útil para el tratamiento de trastornos hemostáticos. El aerosol nasal podría resultar particularmente útil para el tratamiento en el hogar de problemas hemorrágicos relativamente menores.

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que inhibe eficazmente la activación del plasminógeno en plasmina. Fomenta la estabilidad del coágulo y es útil como terapia coadyuvante en la hemofilia y algunos otros trastornos de la coagulación. El ácido tranexámico también es útil en casos de deficiencia de FXI, cuando su uso para cubrir cirugías dentales, ginecológicas o urológicas en pacientes con deficiencia de FXI puede obviar la necesidad de terapia de reemplazo con concentrados o plasma.

Pruebas realizadas hace varias décadas establecieron que el tratamiento habitual con ácido tranexámico por sí sólo no es útil para prevenir hemartrosis en la hemofilia. No obstante, es ciertamente valioso para controlar hemorragias en superficies mucosas (e. g., hemorragias orales, epistaxis, menorragia) en la hemofilia, y es particularmente útil en el marco de cirugías dentales.

Administración:

- Por lo general, el ácido tranexámico se administra en forma de tabletas, en dosis típicas de 3 ó 4 gramos (en dosis divididas) por día para adultos, y generalmente es bien tolerado.

- En raras ocasiones pueden ocurrir trastornos gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea) como efectos secundarios, pero estos síntomas usualmente desaparecen si se reduce la dosis. También puede administrarse mediante inyección intravenosa, pero debe infundirse lentamente ya que la inyección rápida podría provocar mareos e hipotensión.
- Una fórmula en jarabe también está disponible para uso pediátrico. El jarabe contiene 500 mg de ácido tranexámico por cada 5 ml, y la dosis habitual para niños es de 25 mg/kg hasta tres veces al día. Si esta presentación no estuviera disponible, también puede triturarse una tableta de 500 mg y disolverse en agua limpia para uso tópico en hemorragias y lesiones de las mucosas.
- El medicamento puede ser particularmente útil para el control de hemorragias orales relacionadas con la dentición.
- Los riñones excretan el medicamento y, de ocurrir una insuficiencia renal, la dosis debe reducirse a fin de evitar una acumulación tóxica.
- El uso de ácido tranexámico está contraindicado para el tratamiento de hematuria en casos de hemofilia severa, ya que éste puede provocar cólico debido a coágulos y aún obstruir el flujo de salida de la pelvis renal.
- De manera similar, el medicamento está contraindicado en el marco de cirugías torácicas porque podría provocar el desarrollo de hematomas insolubles.
- El ácido tranexámico puede administrarse por sí solo o junto con dosis normales de concentrados de factor de coagulación. Debe tenerse en cuenta que:
    - No debe administrarse a pacientes con anticuerpos inhibidores que reciben concentrados de complejo de protrombina activados (CCPA) (como FEIBA® o Autoplex®) porque esto podría exacerbar el riesgo de tromboembolias.
    - Si el tratamiento con ambos agentes fuera necesario, se recomienda dejar pasar por lo menos de 4 a 6 horas entre la última dosis de CCPA y la administración de ácido tranexámico.
    - En contraste, el ácido tranexámico puede usarse provechosamente en combinación con factor VIIa recombinante a fin de mejorar la hemostasia.

Ácido épsilon aminocaproico

El ácido épsilon aminocaproico (AEAC) es un medicamento similar al ácido tranexámico, pero actualmente es menos utilizado porque tiene una vida media plasmática menor, es menos potente y más tóxico.

Administración:

- El ácido aminocaproico por lo general se administra a adultos en las siguientes dosis: 5 g inmediatamente seguidos de 1 g cada hora, durante 8 horas o hasta que cese la hemorragia. Está disponible como tabletas e inyección. También hay una presentación en jarabe de 250 mg/ml, y la dosis pediátrica común es de 50-100 mg/kg (máximo 5 g) PO o IV cada 6-8 horas.
- La miopatía es una reacción adversa poco común, de la que se ha informado específicamente respecto a 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.
- Con frecuencia, la miopatía es dolorosa y está relacionada con niveles elevados de creatinina kinasa y hasta mioglobinuria.
- Puede esperarse la recuperación total una vez que cese el tratamiento con el medicamento.

SECCIÓN 5

TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS EN LA HEMOFILIA

Principios básicos del tratamiento

- Las hemorragias deben recibir tratamiento con terapia de reemplazo de factor lo más pronto posible, de preferencia dentro de las dos horas siguientes a la manifestación de los primeros síntomas. No debe esperarse a que aparezcan los síntomas físicos.
    - Los pacientes, aun los niños pequeños, por lo general saben cuando se inicia una hemorragia articular. El tratamiento en esta fase temprana a menudo detendrá la hemorragia antes de que haya daño tisular. Asimismo, se requerirá menor cantidad de concentrados de factor y el paciente se recuperará más rápido.
    - "*En caso de duda, administre tratamiento*". Si una persona con hemofilia está herida o piensa que puede tener una hemorragia, adminístrele tratamiento con terapia de reemplazo de factor, de ser posible.
- Las venas deben tratarse con cuidado, ya que constituyen las líneas vitales de una persona con hemofilia.
    - Se recomiendan agujas de calibre 23 ó 25.
    - Nunca corte una vena, excepto en una emergencia, ya que esto causa un daño permanente a la vena.
    - Después de la punción venosa, aplique presión de 3 a 5 minutos, con uno o dos dedos.
- Deben evitarse todos los productos que causan disfunción plaquetaria, especialmente los que contienen AAS. Use medicamentos anti-inflamatorios no esteroides (AINE) con precaución. El paracetamol/acetaminofén, con o sin análogos narcóticos, por lo general es eficaz para controlar el dolor.
- Evite las inyecciones intramusculares.
- Fomente la terapia en el hogar con concentrados de factor de coagulación. Por lo general, la terapia en el hogar se inicia cuando el menor tiene dos o tres años de edad.
- La comunicación entre el paciente, su médico, el centro de tratamiento de hemofilia y la comunidad es indispensable para un tratamiento óptimo.

Concentrados de FVIII

Las preparaciones comerciales de FVIII liofilizadas se encuentran disponibles bajo varias marcas. Todos los productos derivados de plasma han sido sometidos a procesos de inactivación viral. Consulte la guía inserta en el producto para instrucciones específicas.

Dosis

- Las frascos ampolleta de concentrados de factor están disponibles en dosis que van de aproximadamente 250 a 2000 unidades cada una.
- Cada unidad de FVIII por kilo de peso corporal infundida por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de FVIII aproximadamente 2%. La vida media es de aproximadamente 8 a 12 horas. Verifique la dosis calculada midiendo el nivel de factor del paciente.
- Calcule la dosis multiplicando el peso del paciente en kilos por el nivel de factor deseado, por 0.5. El resultado indicará el número de unidades de factor requeridas.
    - Ejemplo: (50 kg x 40 (% nivel deseado) x 0.5 = 1,000 unidades de FVIII). Consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52 para recomendaciones de nivel de factor y duración de la terapia, con base en el tipo de hemorragia.
- *Infunda el FVIII lentamente por vía intravenosa a un ritmo que no exceda 3 ml por minuto en adultos y 100 unidades por minuto en niños pequeños.*
- Es mejor utilizar todo el frasco ampolleta de FVIII una vez que se ha reconstituido, aunque muchos productos se han mantenido estables por amplios periodos después de su reconstitución.
- La infusión continua ayudará a evitar altibajos y es considerada por muchos como más segura y rentable. Esto reducirá considerablemente la cantidad total de concentrados de factor utilizada para el tratamiento de una hemorragia o durante la profilaxis posterior a una cirugía. La dosis se ajusta con base en pruebas de factor frecuentes y en el cálculo de depuración. 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 un periodo similar. Los concentrados pueden prepararse en la farmacia o el banco de sangre, bajo condiciones estériles y administrarse sin preocupación de inactivación proteolítica, degradación o contaminación bacterial.

Crioprecipitado/plasma fresco congelado (PFC)

- Use crioprecipitado sólo cuando no haya concentrados de factor disponibles. El crioprecipitado se prepara mejor a partir de donantes sometidos a pruebas frecuentes y que han presentado resultados virales negativos.
- El contenido de FVIII por bolsa de crioprecipitado es de 60 a 100 unidades (80 unidades en promedio) en un volumen de 30 a 40 ml.
- También puede usarse plasma fresco congelado si no hay concentrados de factor disponibles. Se recomienda que el PFC sea sometido a procesos de reducción viral.
- Un ml de plasma fresco congelado contiene una unidad de actividad de factor.

Desmopresina (DDAVP)

- La desmopresina es útil para el tratamiento de personas con hemofilia leve que tienen un nivel de FVIII de 5% o mayor y que han reaccionado a ella en pruebas previas.

Tratamiento de la hemofilia B (deficiencia de FIX)

Concentrados de FIX

- Las preparaciones comerciales de FIX liofilizadas se encuentran disponibles bajo varias marcas. Todos los productos derivados de plasma han sido sometidos a procesos de inactivación viral. Hay dos clases de concentrados de FIX:
  - Productos de coagulación FIX puros, y
  - concentrados de complejo de protrombina (CCP).
- Consulte la guía inserta en el producto para instrucciones específicas.
- En su mayoría, los productos FIX purificados se encuentran libres de los riesgos que podrían ocasionar trombosis o coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes, complicaciones que podrían ocurrir con grandes dosis de CCP de pureza intermedia.
- Siempre que sea posible, es preferible el uso de concentrados de FIX puros y es particularmente recomendable en los siguientes casos:
  - Cirugía;
  - enfermedad hepática;
  - terapia prolongada con altas dosis;
  - trombosis previas o tendencia trombótica conocida;
  - coagulación intravascular diseminada (CID);
  - uso concomitante de medicamentos que se sabe tienen potencial trombogénico, incluyendo agentes antifibrinolíticos.

Dosis

- Los frascos ampolleta de concentrados de FIX están disponibles en dosis que van de aproximadamente 300 a 1200 unidades cada una.
- Cada unidad de FIX por kilo de peso corporal infundida por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de FIX aproximadamente 1%. La vida media es de aproximadamente 18 a 24 horas. Verifique la dosis calculada midiendo el nivel de factor del paciente.
- El FIX recombinante (FIXr; BeneFIX®, Wyeth) tiene una recuperación menor y cada unidad de FIX por kilo de peso corporal infundida elevará la actividad del FIX en aproximadamente 0.8% en adultos y 0.7% en niños menores de 15 años. La razón de la menor recuperación del FIXr no es completamente clara.
- Para calcular la dosis, multiplique el peso del paciente en kilos por el nivel de factor deseado. El resultado indicará el número de unidades de factor requeridas.

  Ejemplo: 50 kg x 40 (% nivel deseado) = 2000 unidades de FIX derivado de plasma. Para el FIXr, la dosis será 2000 ÷ 0.8 (o 2000 x 1.25) = 2500 unidades para adultos, y 2000 ÷ 0.7 (o 2000 x 1.43) = 2860 unidades para niños.

  Consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52 al final de esta sección, para recomendaciones de nivel de factor y duración de la terapia, con base en el tipo de hemorragia.

- *Infunda el FIX lentamente por vía intravenosa a un ritmo que no exceda 3 ml por minuto en adultos y 100 unidades por minuto en niños pequeños. Los CCP y los CCP activados deberán infundirse a la mitad de esta velocidad.*
- La infusión continua ayudará a evitar altibajos y es considerada por muchos como más segura y rentable. Esto reducirá considerablemente la cantidad total de concentrados de factor utilizados para el tratamiento de una hemorragia o durante la profilaxis posterior a una cirugía. La dosis se ajusta con base en pruebas de factor frecuentes y en el cálculo de depuración. Dado que los concentrados de FIX 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 un periodo similar. Los concentrados pueden prepararse en la farmacia o el banco de sangre, bajo condiciones estériles y administrarse sin preocupación de inactivación proteolítica, degradación o contaminación bacterial.

Plasma fresco congelado (PFC)

- Para pacientes con hemofilia B, el plasma fresco congelado sólo debe usarse si no hay concentrados de FIX disponibles.
- Es difícil lograr niveles de FIX mayores a 25%. Una dosis inicial aceptable es de 15 a 20 ml/kg. El PFC tratado con solvente/detergente está disponible en algunos países.

Agentes antifibrinolíticos

- Debido al incremento en el riesgo de trombosis, los agentes antifibrinolíticos, ya sean como terapia primaria o coadyuvante, no se recomiendan para el tratamiento de pacientes con deficiencia de FIX que ya reciben grandes dosis de concentrados de complejo de protrombina. (Consulte los cuadros de elección de productos en las páginas 51 y 52).

Tratamiento de hemorragias específicas

Hemorragia articular

- Primero administre la dosis adecuada de concentrado de factor y luego evalúe al paciente. Por lo general, no se recomiendan las radiografías.
- Eleve el nivel de factor del paciente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52) en cuanto aparezca el primer síntoma o después del traumatismo.
- Si los síntomas persisten, podría requerirse una segunda infusión. De ser así, repita la dosis en 12 horas (en casos de hemofilia A) o 24 horas (en casos de hemofilia B).
- La articulación deberá movilizarse tan pronto como ceda el dolor.
- La terapia coadyuvante incluye aplicación local de hielo, descanso temporal y
- Será necesaria una nueva evaluación si los síntomas del paciente duran más de tres días. De persistir los síntomas, los elementos que deberán considerarse son presencia de inhibidores, artritis séptica o fractura.
- Controle el dolor con analgésicos adecuados.

Hemorragia muscular

- Primero administre la dosis adecuada de concentrado de factor y luego evalúe al paciente.
- Eleve el nivel de factor del paciente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52) en cuanto aparezca el primer síntoma o después del traumatismo.
- A menudo se requieren infusiones repetidas durante 2 ó 3 días. Vigile al paciente para detectar compromiso neurovascular.

Hemorragia en el iliopsoas

- 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. Los síntomas podrían ser iguales a los de una apendicitis aguda.
- Eleve de inmediato el nivel de factor del paciente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52). Mantenga los niveles (consulte los cuadros 1A y 1B) de 48 a 96 horas, según lo indiquen los síntomas.
- Hospitalice al paciente para observación y control del dolor.
- En caso de cualquier duda, confirme el diagnóstico con un estudio de imagen (ultrasonografía, tomografía computarizada).
- La hidrocortisona (100 mg IV) puede reducir el edema muscular y la presión sobre el nervio femoral.
- Limite la actividad del paciente hasta que desaparezca el dolor. La fisioterapia es esencial para restaurar la actividad total.

Hemorragia en el sistema nervioso central/traumatismo craneal

- *Esta es una emergencia médica. Administre tratamiento antes de evaluar*. Todos los casos sospechados o confirmados de lesiones craneales post-traumáticas y dolores de cabeza importantes deben tratarse como si fueran hemorragias intracraneales. No espere a que aparezcan más síntomas, o resultados radiológicos o de laboratorio. Cuando exista traumatismo o síntomas importantes, eleve *inmediatamente* el nivel de factor del paciente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52). La administración de dosis adicionales dependerá de los resultados de las pruebas de imagen. Mantenga el nivel de factor (consulte los cuadros 1A y 1B) hasta que se defina la etiología. De confirmarse una hemorragia, mantenga en nivel de factor adecuado durante 2 a 3 semanas.
- Se requiere evaluación médica inmediata y hospitalización. Debe realizarse una tomografía computarizada (CT scan) o estudios de resonancia magnética del cerebro.
- Un dolor de cabeza grave podría ser síntoma de meningitis en pacientes inmunodeprimidos.

Hemorragia en cuello y garganta

- *Esta es una emergencia médica. Administre tratamiento antes de evaluar*. Cuando exista traumatismo o síntomas importantes, eleve *inmediatamente* el nivel de factor del paciente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52). Mantenga los niveles de factor (consulte los cuadros 1A y 1B) hasta que desaparezcan los síntomas.
- Es indispensable la hospitalización y evaluación de un especialista.
- Para evitar hemorragias en pacientes con amigdalitis grave, podría estar indicado el tratamiento con factor, además de un cultivo y tratamiento con antibióticos.

Hemorragia gastrointestinal (GI) aguda

- Primero administre la dosis adecuada de concentrado de factor y enseguida evalúe. Eleve *inmediatamente* los niveles de factor del paciente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52). Mantenga los niveles de factor (consulte los cuadros 1A y 1B) hasta que se defina la etiología.
- En caso de síntomas de hemorragia GI y/o abdomen agudo, podría requerirse evaluación médica y posiblemente hospitalización.
- Administre tratamiento para anemia o choque, conforme sea necesario.
- Administre tratamiento para la causa de la hemorragia, según lo indicado.
- Puede utilizarse ácido épsilon aminocaproico 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.

Hemorragia abdominal aguda

- Una hemorragia abdominal aguda puede confundirse con varios padecimientos infecciosos y podrían requerirse estudios radiológicos adecuados. Confirme que no se trate de una hemorragia en el iliopsoas.
- Eleve *inmediatamente* los niveles de factor del paciente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52). Mantenga los niveles de factor (consulte los cuadros 1A y 1B) hasta que pueda definirse la etiología y enseguida administre el tratamiento adecuado en consulta con un especialista.

Hemorragia o traumatismo oftálmico

- Primero administre la dosis adecuada de concentrado de factor y después evalúe. Eleve *inmediatamente* el nivel de factor del paciente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52). Mantenga los niveles de factor según lo indicado.
- El paciente debe someterse a la evaluación de un oftalmólogo lo antes posible.

Hemorragia renal

- No utilice agentes antifibrinolíticos.
- En caso de hematuria indolora, administre tratamiento consistente en reposo absoluto en cama e hidratación vigorosa (3 litros/m2 de superficie corporal) durante 48 horas.
- En caso de dolor o hematuria macroscópica persistente, eleve los niveles de factor del paciente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52).
- La evaluación de un urólogo es indispensable si la hematuria (macro o microscópica) persiste o si los episodios se repiten.

Hemorragia oral

- Evite el uso sistemático de agentes antifibrinolíticos en pacientes con deficiencia de FIX que reciben tratamiento con grandes dosis de concentrados de complejo de protrombina.
- En pacientes con deficiencia de FVIII, la hemorragia puede controlarse mediante el uso de ácido épsilon aminocaproico (AEAC) o tranexámico únicamente, o bien con el uso de factor y ya sea AEAC o ácido tranexámico, si la hemorragia es prolongada, considerable o difícil de controlar. El AEAC o el ácido tranexámico pueden usarse en formulación de enjuague bucal.

- Indique al paciente que evite tragar sangre.
- Evalúe al paciente y administre tratamiento para anemia, si fuera necesario.
- La aplicación en la membrana mucosa sangrante de agentes tópicos como trombina/sellador de fibrina puede ser eficaz. Hielo en forma de “paletas” (agua congelada de sabores) también podría ser eficaz. Se recomienda una dieta blanda.
- Podría requerirse una consulta con el dentista/otorrinolaringólogo.

Epistaxis

- Con frecuenta se forma un tapón de plaquetas adecuado, por lo que la terapia de reemplazo de factor usualmente no es necesaria, a menos que la hemorragia sea grave o recurrente.
- Coloque la cabeza del paciente hacia adelante, de modo que evite tragar sangre y solicítele que expela suavemente los coágulos débiles. Deberá aplicarse presión firme a la parte carnosa de la nariz, con una gasa humedecida en agua helada, durante por lo menos 20 minutos.
- Los medicamentos antihistamínicos y descongestivos son útiles en caso de hemorragias específicamente relacionadas con alergias, infecciones del tracto respiratorio superior o cambios estacionales.
- Si la hemorragia es prolongada o se repite con frecuencia, vigile una posible anemia y administre el tratamiento adecuado.
- Consulte a un otorrinolaringólogo si la hemorragia fuera persistente o recurrente. Podría requerirse taponamiento nasal anterior o posterior a fin de controlar la hemorragia.
- Los ácidos épsilon aminocaproico o tranexámico son útiles.
- Las hemorragias nasales a menudo pueden prevenirse incrementando la humedad del entorno, aplicando geles (e. g., vaselina o gel/gotas salinas) a la mucosa nasal a fin de conservar la humedad, o administrando aerosol salino a través de los orificios nasales.

Hemorragia en tejidos blandos

- Para la mayoría de las hemorragias en tejidos blandos superficiales, la terapia de reemplazo de factor no es necesaria. La aplicación de presión firme y hielo podría ser útil.
- Evalúe la gravedad de la hemorragia y la posibilidad de daños musculares o neurovasculares. Asegúrese de que no haya traumatismos en cavidades que contienen órganos vitales, como cabeza o abdomen. La hemorragia compartimental abierta, por ejemplo en cavidad retroperitoneal, escroto, nalgas o muslos, puede causar considerable pérdida de sangre. Si se sospechara una de estas situaciones, administre inmediatamente tratamiento con factor.

Laceraciones y abrasiones

- El tratamiento de las laceraciones superficiales incluye limpieza de la herida, aplicación de presión y vendaje esterilizado.
- Las abrasiones deben recibir tratamiento con limpieza y presión.
- En caso de laceraciones profundas, eleve el nivel de factor (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52) y después suture. La remoción de las suturas ocasionalmente podría requerir de otra infusión de factor.

Cuidado odontológico

- En general, exámenes y limpiezas periódicas pueden realizarse sin necesidad de elevar el nivel de factor. En caso de pacientes que requieren limpieza profunda, presentan abundante placa dental y/o acumulación de cálculos, y en quienes pudiera producirse una hemorragia debido al raspado, asegúrese de administrar cobertura adecuada antes del tratamiento odontológico y, de ser posible, después de éste (por ejemplo: concentrados de factor, desmopresina o terapia antifibrinolítica). En los casos que requieren anestesia por bloqueo, el factor *siempre* deberá administrarse antes de las intervenciones odontológicas. Si únicamente se va a utilizar infiltración o anestesia locales para pacientes con trastorno leve y algunos con trastorno moderado, la infusión de factor podría no ser necesaria antes del trabajo de restauración.
- Puede utilizarse desmopresina para lograr la hemostasia en caso de procedimientos en personas con hemofilia leve o moderada (consulte la sección 4: Selección de concentrados de factor de coagulación y otros medicamentos).
- Antes de aplicar un bloqueo mandibular, eleve el nivel de factor a 50% en casos de hemofilia A y a 40% en casos de hemofilia B. La anestesia local no está contraindicada en caso de pacientes con hemofilia. Además de la anestesia local, pueden usarse óxido nitroso y/o analgésicos por vía intravenosa.
- En caso de extracciones dentales, asegúrese de que el paciente reciba previamente una infusión de concentrado de factor que eleve el nivel adecuadamente (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52). La aplicación de AEAC o ácido tranexámico puede iniciarse antes de la infusión de factor. La dosis de AEAC, que debe iniciarse la noche o la mañana previas a la realización del procedimiento, es de 50 a 100 mg/kg, cada 4 a 6 horas, durante 5 a 10 días (máximo 24 gramos cada 24 horas). La dosis de ácido tranexámico es de 25 a 50 mg/kg por vía oral, cada 6 a 8 horas, durante 10 días. Puede utilizarse una preparación líquida de estos medicamentos en forma de enjuague.
- Los procedimientos extensos, por ejemplo los que requieren suturas o extracciones múltiples, podrían requerir de hospitalización para un tratamiento odontológico/médico adecuado.
- Pueden presentarse hemorragias durante la caída de los dientes de leche. Utilice presión y hielo en un primer intento por controlar la hemorragia. Si esto no fuera eficaz, pueden utilizarse medicamentos antifibrinolíticos (como se señaló antes). En casos raros, podría ser necesario administrar factor. En caso de pacientes con historial de hemorragias prolongadas podría requerirse una cubierta de factor adecuada para someterlos a extracciones dentales.

Cirugía

- El mejor lugar para atender a un paciente que va a ser sometido a cirugía es un centro de tratamiento de hemofilia. El centro donde se efectuará la cirugía debe poder realizar pruebas de detección de inhibidores y mediciones de niveles de factor en serie.
- Una vez que el defecto de coagulación se haya corregido mediante la infusión de factor, pueden realizarse procedimientos quirúrgicos e invasores. Es necesario consultar a un hematólogo familiarizado con cirugías en casos de hemofilia.
- Antes de la cirugía, documente la respuesta individual del paciente al material de

reemplazo. En caso de que el paciente no responda adecuadamente, asegúrese de que no exista un inhibidor (consulte la sección sobre inhibidores de factor en la página 11).

- Inmediatamente antes de la intervención, el factor debe elevarse a niveles adecuados para lograr la hemostasia (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52).
- Luego de cirugías menores, debe mantenerse un nivel adecuado de factor durante 5 a 7 días o hasta que la herida sane, y durante 10 a 14 días en caso de cirugías mayores (consulte los cuadros 1A y 1B en las páginas 51 y 52). Después de algunos procedimientos ortopédicos podría ser necesario mantener el nivel de factor durante periodos más prolongados.

Procedimientos invasores menores

- Administre concentrados de factor antes de la realización de procedimientos de diagnóstico invasores. Estos procedimientos incluyen punción lumbar, determinación de gases en sangre arterial, broncoscopía con cepillado o biopsia, y endoscopía gastrointestinal con biopsia.

Reacciones alérgicas a productos de reemplazo de factor

- Use los filtros incluidos en los paquetes de concentrados de factor a fin de evitar la posibilidad de una reacción.
- Para prevenir o reducir los síntomas, use antihistamínicos.
- Cambiar de marca de concentrado de factor de coagulación algunas veces ayuda a reducir los síntomas.

SECCIÓN 6

Nivel plasmático de factor y duración de su administración

Los cuadros 1A y 1B presentan los niveles plasmáticos de factor y la duración de la terapia de reemplazo generalmente recomendados, que reflejan las diferentes prácticas en países en donde no hay una considerable restricción de recursos (1A), y en países donde los productos de tratamiento son limitados (1B).

CUADRO 1A. Recomendaciones de nivel plasmático de factor y duración de la administración cuando NO hay una considerable restricción de recursos

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel deseado	Duración (días)	Nivel deseado	Duración (días)
Articular	40%–60%	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada	40%–60%	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada
Muscular (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 • Inicial • Mantenimiento	 80%–100% 30%–60%	 1-2 3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia	 60%–80% 30%–60%	 1-2 3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC/Cabeza • Inicial • Mantenimiento	 80%–100% 50%	 1–7 8–21	 60%–80% 30%	 1–7 8–21
Cuello y garganta • Inicial • Mantenimiento	 80%–100% 50%	 1–7 8–14	 60%–80% 30%	 1–7 8–14
Gastrointestinal • Inicial • Mantenimiento	 80%–100% 50%	 1–6 7–14	 60%–80% 30%	 1–6 7–14
Renal	50%	3–5	40%	3–5
Laceración profunda	50%	5–7	40%	5–7
Cirugía (mayor) • Preoperatorio • postoperatorio	 80%–100% 60%–80% 40%–60% 30%–50%	 1–3 4–6 7–14	 60%–80% 40%–60% 30%–50% 20%–40%	 1–3 4–6 7–14

CUADRO 1B. **Recomendaciones de nivel plasmático de factor y duración de la administración cuando hay una considerable restricción de recursos.**

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Desired level	**Duration (days)**	**Desired level**	**Duration (days)**
Articular	10%–20%	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada	10%–20%	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada
Muscular (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 • Inicial • Mantenimiento	20%–40% 10%–20%	1-2 3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia	15%–30% 10%–20%	1-2 3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC/Cabeza • Inicial • Mantenimiento	50%–80% 30%–50% 20%–40%	1–3 4–7 8–14 (ó 21 en caso indicado)	50%–80% 30%–50% 20%–40%	1–3 4–7 8–14 (ó 21 en caso indicado)
Cuello y garganta • Inicial • Mantenimiento	30%–50% 10%–20%	1–3 4–7	30%–50% 10%–20%	1–3 4–7
Gastrointestinal • Inicial • Mantenimiento	30%–50% 10%–20%	1–3 4–7	30%–50% 10%–20%	1–3 4–7
Renal	20%–40%	3–5	15%–30%	3–5
Laceración profunda	20%–40%	5–7	15%–30%	5–7
Cirugía (mayor) • Preoperatorio • postoperatorio	60%–80% 30%–40% 20%–30% 10%–20%	1–3 4–6 7–14	50%–70% 30%–40% 20%–30% 10%–20%	1–3 4–6 7–14

Bibliografía

Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Clinical practice guidelines: Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management*. Edition 2, Update 2. 1999.

Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Hemophilia and von Willebrand's disease: 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment*. Edition 2, Update 2. 1999.

Farrugia, A. *Guía para la evaluación de concentradosde factores de coagulación para el tratamiento de la hemofilia*. Federación Mundial de Hemofilia. 2003.

Hemophilia of Georgia. *Protocolos para el tratamiento de la hemofilia y de la enfermedad von Willebrand*. 2004.

Kitchen, S. y Angus McCraw. *Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación*: *Manual de laboratorio*. Federación Mundial de Hemofilia. 2000.

Karabus, C. ed. *Treatment guidelines for haemophilia in South Africa*. South African Haemophilia Foundation.

Kasper, C.K., y Meirione Costa e Silva. *Registro de concentrados de factores de coagulación*. Quinto editión. Federación Mundial de Hemofilia. 2004.

National Hemophilia Foundation. *Standards and criteria for the care of persons with congenital bleeding disorders*. 2002.

Santagostino, E., PM Mannucci, y A. Bianchi Bonomi. Guidelines for replacement therapy for hemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia*. 2000. 6:1-10.

Srivastava, A., ed. *Guidelines for management of hemophilia in India*. Hemophilia Federation (India).

Federación Mundial de Hemofilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo-e: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

FEDERACIÓN MUNDIAL DE
HEMOFILIA
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE