

• **Guía** para el manejo
de la **Hemofilia Congénita**

FUNDACIÓN DE LA HEMOFILIA
Argentina



FUNDACIÓN
DE LA HEMOFILIA
Desde 1944



Agradecemos la colaboración de los médicos tratantes de personas con hemofilia para el desarrollo de esta guía.

AUTORES

Dra. Daniela Neme (CABA)
Dra. Ludmila Elhelou (CABA)
Dra. Andrea Cocca (CABA)
Dra. Egle Honnorat (CABA)
Dr. Gabriel Campregher (La Rioja)
Dr. Diego Moro (Chubut)
Dr. Horacio Caferri (Buenos Aires)
Dr. Pedro Negri (Entre Ríos)
Dra. Gabriela Sliba (Buenos Aires)
Dra. Verónica Golubisky (Tucumán)
Dra. Alejandra Cédola (Neuquén)
Dra. Marcela Beligoy (Misiones)
Dra. Marcela Corrales (Formosa)
Dra. Elena Sánchez (Sgo del Estero)
Dra. María Soledad Vides (Catamarca)
Dra. Susana Garbiero (Buenos Aires)
Dra. Paola Reichel (Sgo del Estero)

Dedicatoria:

A nuestro querido Dr Miguel Tezanos Pinto, dedicado hace más de 60 años a la atención y cuidado de los pacientes con hemofilia. Nuestro infinito agradecimiento por sus enseñanzas, su paciencia, su compromiso incondicional. Un ejemplo de sabiduría y humildad.
Un verdadero Maestro.

El objetivo de la guía es el de proporcionar información general para instruir y documentar la toma de decisiones compartidas entre pacientes, profesionales de la salud y proveedores de atención médica. Asimismo, la guía podría resultar incompleta si luego de su publicación se modifican o aprueban nuevos tratamientos o recomendaciones.

ÍNDICE

I. Consideraciones generales I Pag. 7

- A. Definición
- B. Manifestaciones clínicas
- C. Clasificación
- D. Diagnóstico clínico y de laboratorio
- E. Cuidados generales en pacientes con hemofilia

II. Tratamiento de pacientes con hemofilia sin inhibidor I Pag. 11

- A. Agentes hemostáticos
- B. Modalidades de tratamiento
- C. Tratamiento de las hemorragias
- D. Manejo odontológico
- E. Manejo de cirugías
- F. Profilaxis en pacientes con hemofilia

III. Manejo de pacientes con inhibidor I Pag. 18

- A. Definición. Diagnóstico. Clasificación. Seguimiento
- B. Manejo de los pacientes con inhibidores
 1. Tratamiento de Inmunotolerancia
 2. Tratamiento de eventos hemorrágicos
 3. Profilaxis
- C. Cirugía en pacientes con inhibidor

IV. Aspectos especiales del tratamiento I Pag. 27

- A. Artropatía hemofílica. Pseudotumor. Manejo del dolor
- B. Comorbilidades y hemofilia
- C. Portadoras de hemofilia

V. Bibliografía I Pag. 34

I. Consideraciones generales

A. Definición

La hemofilia es un desorden hemorrágico hereditario y congénito, originado por mutaciones en el cromosoma X, caracterizado por la disminución o ausencia de los factores VIII o IX. La hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno y en un tercio de los casos surge como consecuencia de mutaciones espontáneas (sin antecedentes familiares). La prevalencia de la **hemofilia A** (deficiencia del FVIII) es de aproximadamente 26 casos cada 100.000 varones nacidos (9,5 con hemofilia severa) y de 5 cada 100.000 (1,5 severos) para la **hemofilia B**.

B. Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la hemofilia es la **hemorragia** en diversas localizaciones del organismo, siendo las más características y frecuentes las de articulaciones y músculos. Las articulaciones más afectadas son los tobillos, rodillas y codos. Las hemartrosis repetidas originan una patología característica denominada **artropatía hemofílica** que provoca una severa limitación de la función articular y dolor crónico. El objetivo primario del tratamiento es la prevención de su desarrollo.

C. Clasificación

La severidad de la hemofilia depende del nivel plasmático del FVIII/FIX:

Hemofilia Severa	Hemofilia Moderada	Hemofilia Leve
<1 UI/dl (o <1%) de factor	Entre el 1-5 UI/dl (1-5%)	5-40 UI/dl (5-40%)
Las hemorragias pueden ser espontáneas	Hemorragias por traumatismos mínimos o cirugías	Pueden sangrar por traumatismos severos, cirugías. Raro sangrado espontáneo
Hemartrosis muy frecuentes. Compromiso de varias articulaciones	Hemartrosis menos frecuentes; pueden presentar compromiso articular	Hemartrosis espontáneas muy infrecuentes.

La hemofilia B Leyden es un subtipo de hemofilia B, caracterizada por niveles muy bajos de factor IX en etapas tempranas de la vida, pero con el tiempo, los pacientes comienzan a producir FIX (probablemente asociado al aumento de la testosterona en la pubertad). Las mutaciones que la causan se localizan en la región promotora del gen.

D. Diagnóstico clínico y de laboratorio

La hemofilia se sospecha por la prolongación del APTT (que corrige con el agregado de plasma normal) y es necesaria la determinación del nivel de FVIII/FIX para su diagnóstico. (Tener en cuenta que en la enfermedad

de von Willebrand, de mayor incidencia, el dosaje de FVIII puede estar disminuido). En las siguientes situaciones clínicas se debe considerar el diagnóstico de hemofilia:

- **Neonatos:** presencia de hematomas musculares en los sitios de administración de vitamina K o vacunas, hemorragia intracraneal, cefalohematoma, hematomas en sitios de venopunción, hemorragia post circuncisión, etc.
- **Niños:** hematomas subcutáneos en tórax, piernas, antebrazos, asociados a pequeños traumas. El inicio de la deambulación (menos frecuentemente el gateo) puede originar hematomas glúteos, hemartrosis en tobillos o rodillas en pacientes con hemofilia severa. El corte del frenillo del labio superior (traumático) suele ser otra localización habitual de hemorragia persistente en estos pacientes.

Un diagnóstico correcto es esencial para asegurar que el paciente reciba el tratamiento adecuado. Para ello es indispensable contar con el apoyo de un laboratorio que se ajuste a una serie de protocolos y procedimientos estrictos, lo que exige: conocimientos y experiencia en pruebas de coagulación de laboratorio; uso de equipos y reactivos adecuados y garantía de calidad. El método cromogénico puede mostrar discrepancias, en general, mostrando niveles más bajos que el método de un solo paso, en algunos casos de hemofilia moderada y leve.

La muestra de sangre se debería analizar dentro de las cuatro horas de realizada la extracción. Debe conservarse a una temperatura entre 18°C y 25°C. Debe extraerse dentro del minuto siguiente a la aplicación del torniquete de manera que la estasis venosa no sea prolongada. Recolectarla en tubos que contengan una solución acuosa de citrato trisódico dihidratado para conservar la proporción 9:1 de sangre y citrato.

Si no puede procesarse dentro de las cuatro horas de extraída, el plasma pobre en plaquetas (PPP) puede congelarse a -35° C y puede permanecer almacenado por hasta 3 meses, o hasta seis meses si se almacena a -70°C. El PPP se preparará mediante centrifugación de la muestra como mínimo a 1700 g, durante al menos 10 minutos a temperatura ambiente. Las muestras congeladas deben descongelarse rápidamente durante 4 o 5 minutos a 37°C para evitar la formación de crioprecipitados.

Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares: se aconseja obtener sangre del cordón umbilical (colocar en un tubo con citrato, centrifugar y separar el plasma) y determinar el nivel de FVIII/FIX en caso de neonatos masculinos de madres portadoras o con posibilidad de serlo. El diagnóstico de hemofilia B leve puede ser difícil los primeros 6 meses de vida, por los niveles normalmente disminuidos de FIX en los neonatos (que se normalizan alrededor del sexto mes). Por lo que se sugiere en pacientes con antecedentes de hemofilia B leve, realizar el dosaje de factor luego de los 6 meses de vida.

Diagnóstico molecular: constituye el método para identificar la mutación responsable de la hemofilia y es el método recomendado para detección de portadoras. Debería ofrecerse a todos los pacientes con hemofilia.

Diagnóstico Prenatal: es posible realizar un diagnóstico prenatal por medio del estudio genético de una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 14 de gestación, o de amniocentesis (a partir de la semana 20 de gestación). Es preciso conocer la mutación de la familia con anterioridad para poder realizar el estudio. También, en algunos casos, es posible realizar el estudio genético (preimplantatorio) en embriones.

E. Cuidados generales en pacientes con hemofilia

- El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es el que puede ofrecer un **centro de atención integral**. Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de las pacientes incluyen: la prevención de hemorragias y del daño articular, la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias y el manejo de las complicaciones.

- Las hemorragias deben ser tratadas lo más **precozmente** posible. El tratamiento consiste en la administración por vía endovenosa lenta del concentrado que contiene el factor plasmático deficiente (FVIII o FIX). La demora en la administración del concentrado determina mayor dificultad en la resolución del cuadro y mayores secuelas. Comprimir en forma sostenida durante 5 minutos luego de toda venopunción.
- **El tratamiento domiciliario** es la forma ideal de manejo de los episodios leves (y algunos moderados), para lo cual se debe estimular y enseñar a padres y pacientes la técnica correcta de administración de los concentrados, a reconocer las hemorragias, determinar su severidad, contar con la medicación en el domicilio, y realizar un uso responsable de los concentrados. En caso de una hemorragia grave o sospecha de la misma, es fundamental la administración inmediata de una dosis de FVIII/FIX que eleve el nivel plasmático al 100% y la consulta urgente.
- Ante la sospecha (del paciente o del médico) de una hemorragia articular o muscular aguda, se recomienda el **tratamiento hemostático inmediato**, antes de realizar estudios de investigación/confirmación por imágenes, o de esperar el resultado de los mismos.
- Los concentrados pueden producir (con muy poca frecuencia) **reacciones alérgicas/adversas** (rinorrea, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vómitos, etc) que se presentan, en general durante la infusión o dentro de las siguientes horas. Los antihistamínicos controlan los síntomas. Tener en cuenta que las reacciones alérgicas en pacientes con hemofilia B pueden preceder o ser simultáneas a la presencia de un inhibidor. Se recomienda que la administración de las primeras 20 dosis de FIX sean realizadas en un ámbito hospitalario.
- Es imprescindible llevar un **registro** de la administración domiciliaria de los concentrados.
- Es importante que los pacientes asistan a los **talleres educativos** a fin de incorporar o afianzar conceptos necesarios para un manejo más adecuado del tratamiento.
- Los pacientes deben evitar aquellas **actividades** en las que podrían producirse traumatismos graves (juegos bruscos, fútbol, boxeo, rugby, etc). Debe fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras actividades que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación. Idealmente, la actividad física/deporte debería ser discutida por el paciente con el kinesiólogo/traumatólogo. Se recomiendan deportes como natación, caminatas, correr, golf, tenis de mesa, ciclismo, etc.
- Debe evitarse el uso de **medicamentos** que afecten la función plaquetaria, particularmente el ácido acetilsalicílico (o aspirina). El uso de analgésicos como paracetamol es una alternativa segura. Los antiinflamatorios (diclofenac, ibuprofeno, meloxicam, etc) si se indican, deben usarse en dosis más bajas que las habitualmente recomendadas, y por períodos cortos de tiempo. Los inhibidores selectivos de la COX-2 (etoricoxib, celecoxib) pueden ser utilizados. Los pacientes con hemofilia tienen mayor riesgo de presentar hemorragia del tubo digestivo, por ello se recomienda la protección gástrica (inhibidores de la bomba de protones) cuando se administran antiinflamatorios en forma prolongada.
- Deben elevarse los niveles de factor a los valores adecuados antes de someterse a cualquier **procedimiento invasivo**.
- Las **inyecciones intramusculares** deben evitarse. De ser necesarias, se deberá administrar una dosis de factor previa, para evitar una hemorragia muscular.
- Considerando el riesgo de hemorragia cerebral, los pacientes con **hipertensión arterial** deben ser controlados y tratados adecuadamente.

- El **sobrepeso** corporal impacta de manera negativa en los pacientes con hemofilia, produciendo disminución del rango articular, aumento del dolor artropático, aumento del desarrollo de lesiones articulares, así como incremento del riesgo de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.
- Los pacientes con serología positiva para **VIH/VHC** deben ser controlados por especialistas en forma periódica y recibir el tratamiento correspondiente.
- Los niños deben recibir el plan de **vacunación** habitual en forma completa. En caso de ser posible, las vacunas deberán ser aplicadas en forma subcutánea. En caso de administración intramuscular, se deberá administrar una dosis de factor previo a la vacunación. Todos los pacientes deben estar inmunizados para las hepatitis A y B.
- Los **controles de hemostasia** se realizan en forma periódica desde el inicio de la administración de los concentrados (ver determinación de inhibidores), y al menos en forma anual.
- Todos los pacientes deben realizar al menos un **control anual** con Traumatología, Kinesiología y Odontología, así como los controles correspondientes con su médico clínico o pediatra de cabecera.

● II. Tratamiento de pacientes con hemofilia sin inhibidor

A. Agentes hemostáticos

Concentrados de Factor de coagulación:

La administración de FVIII y FIX se denomina "terapia sustitutiva".

- **Concentrados de FVIII y FIX fraccionados del plasma:** el procesamiento actual y las técnicas de inactivación viral han disminuido significativamente el riesgo de infecciones por lo que se consideran altamente seguros.
- **Concentrados recombinantes de FVIII y FIX** de vida media estándar (SHL, por sus siglas en inglés "standard half life") y de vida media extendida (EHL, por sus siglas en inglés "extended half life"). El intervalo de las dosis de los EHL depende de la farmacocinética de cada producto.

Otros productos del plasma:

- **Crioprecipitados (CP):** No se recomienda su uso y solo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FVIII no estén disponibles. (1 bolsa de CP: ≥ 80 UI de FVIII)
- **Plasma fresco congelado (PFC):** No se recomienda su uso y solo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FIX no estén disponibles.

Otras opciones terapéuticas:

- **Desmopresina (DDAVP):** es el tratamiento de elección para los pacientes con hemofilia A leve, cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado. Dosis: 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en forma EV (diluida en 50-100 ml de solución fisiológica e infundida en 20-30 minutos) o subcutánea. (Se debe realizar el test de desmopresina). No debe usarse por más de 2-3 días consecutivos, por riesgo de taquifilaxia. Se debe indicar restricción hídrica para evitar hiponatremia dilucional.
- **Emicizumab:** anticuerpo monoclonal biespecífico que (a través de su unión al FIXa y FX) activa el FX; de administración subcutánea, para pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor.
- **Antifibrinolíticos:**
 - Ácido Tranexámico: es útil como terapia coadyuvante, principalmente en sangrados mucosos. Su uso está contraindicado en la hematuria. Dosis: 25 mg/kg cada 8 hs por vía oral (15 mg/kg EV cada 8 hs)
 - Ácido épsilon amino caproico: 50-100 mg/kg cada 6 horas (dosis máx 24 g/d) vía oral.

Selección de productos terapéuticos

Los pacientes pueden ser tratados con productos recombinantes o derivados del plasma humano. En los pacientes que inician tratamiento, se recomienda el uso de productos recombinantes. Otra opción de manejo de pacientes con hemofilia A severa que inician tratamiento, es el uso de derivados del plasma durante las primeras 20-50 DE y luego cambiar a productos recombinantes. También deben considerarse el costo, volumen, facilidad de reconstitución, condiciones de preservación, disponibilidad, etc.

B. Modalidades de tratamiento

- **A demanda:** administración de los concentrados sólo ante la aparición de un evento hemorrágico
- **Profilaxis:** regular administración de agentes hemostáticos para disminuir o evitar la presencia de hemorragias en todo momento, llevando una vida activa, con una calidad de vida comparable a la de personas sin hemofilia.

C. Tratamiento de las hemorragias

El tratamiento de los eventos hemorrágicos debe instaurarse lo más temprano posible. (Figura 1).

Cálculo de dosis

- FVIII (UI): peso (kg) x nivel deseado x 0,5
- FIX (UI): peso (kg) x nivel deseado. (Si se utiliza FIX recombinante de SHL, la dosis debería multiplicarse por 1,2 en adultos y 1,5 en niños).

– Manejo de hemorragias específicas

Hemartrosis: elevar el nivel del factor al 30% con los primeros síntomas o después del trauma. Para una hemorragia articular más significativa, elevar el nivel al 50-60%. Continuar tratamiento durante 2 a 3 días hasta que los síntomas hayan mejorado significativamente. Repetir la dosis cada 12-24 hs (SHL) o cada 24-72 hs (EHL). En algunas ocasiones, la evolución tórpida de la hemartrosis puede determinar la necesidad de prolongar el tratamiento sustitutivo. Medidas adyuvantes: hielo local intermitente (15 minutos cada 2-3 horas), reposo temporal y analgésicos. Movilizar la articulación tan pronto como sea posible, cuando el dolor haya mejorado. Completar con fisioterapia de rehabilitación.

No se recomienda la artrocentesis de rutina debido al riesgo de introducción de gérmenes intraarticulares. Se puede considerar realizarla en el caso de: hemartrosis a tensión que no muestra signos de mejoría con el tratamiento conservador; evidencia de compromiso neurovascular en la extremidad; presencia de fiebre o ante sospecha de artritis séptica. Se debe considerar la presencia de inhibidores como posible causa de persistencia de sangrado a pesar de la terapia adecuada de reemplazo de factor.

Hematomas musculares: si son superficiales o pequeños, elevar el nivel de factor al 30-50% con los primeros síntomas o inmediatamente después del trauma. Según la severidad de la hemorragia se continuará el tratamiento sustitutivo, así como las medidas adyuvantes. En caso de hematomas en miembros superiores o inferiores, se deberá evaluar el compromiso neurovascular. En presencia de un hematoma profundo o extenso, o en presencia de un síndrome compartimental, se recomienda internar al paciente, administrar de inmediato dosis de factor que mantenga niveles plasmáticos superiores al 50%, durante al menos 7 días. Evitar todo procedimiento quirúrgico y/o invasivo. Una vez finalizado el tratamiento diario, el paciente debe continuar con profilaxis por al menos 4 semanas. Completar tratamiento con fisioterapia.

- **Hematoma del músculo psoas-Ilíaco:** esta hemorragia puede presentarse simulando un abdomen agudo (diagnóstico diferencial con apendicitis, en la localización derecha) con dolor en fosa ilíaca, ingle y/o región lumbar, dolor y limitación en la extensión del muslo (pero no en la rotación de la cadera). Puede haber parestesias y/o hipoestesia en el muslo. Ante la sospecha de hematoma de psoas, elevar inmediatamente el nivel de factor por encima del 50% durante 48 a 96 horas. Mantener luego niveles superiores a 30% durante 7 a 10 días más. Si la evolución es adecuada, continuar con tratamiento sustitutivo alternado (profilaxis intermitente) durante 4 a 12 semanas (o hasta la resolución completa del hematoma), mientras se inicia la actividad física. Realizar estudios por imágenes (ecografía o tomografía computada), para confirmación diagnóstico y seguimiento. En algunos casos, podría ser

necesaria la hospitalización del paciente para mejor manejo del cuadro. La fisioterapia es necesaria, una vez resuelto el hematoma, para restaurar la fuerza muscular y la actividad plena.

- **Hematuria:** indicar abundante hidratación (3 L/m²) durante 48-72 horas y reposo. Evaluar causas de hematuria (infección, litiasis, traumatismo, tumor, etc.). Si persiste (por más de 72-96 hs), elevar el nivel del factor a $\geq 30\%$. Tener en cuenta que la administración del factor puede llevar a la formación de coágulos en la vía urinaria. En presencia de dolor tipo cólico utilizar analgésicos y antiespasmódicos. No usar antifibrinolíticos. No usar DDAVP.
- **Hemorragia cavidad bucal:** algunas hemorragias pueden ser controladas con el uso de antifibrinolíticos solamente; otras requieren el agregado del factor (nivel a alcanzar $>30\%$). Se debe asegurar una adecuada hemostasia para la cicatrización. Por lo que en general, el tratamiento es de 3-4 días. Indicar dieta blanda y fría durante varios días. En niños evitar el uso de chupete hasta la resolución del cuadro. Las causas más comunes de sangrado en la boca son: el cambio de dientes primarios, la extracción dental, el sangrado gingival (a menudo asociado a una mala higiene bucal) y traumas.
- **Epistaxis:** en algunos casos es suficiente la aplicación de un taponaje adecuado y la administración de antifibrinolíticos. Aplicar presión firme en la parte blanda de la nariz durante al menos 20 minutos. Si continúa el cuadro clínico administrar tratamiento sustitutivo con factor (nivel $>30\%$).
- **Hematomas subcutáneos:** en general no requieren terapia sustitutiva. Puede ser útil la aplicación de presión firme y hielo. Evaluar en niños el tamaño para determinar la necesidad de tratamiento con factor.
- **Heridas cortantes:** en heridas superficiales realizar limpieza de la herida y aplicar presión. En heridas profundas, elevar el nivel de factor al 50% y realizar sutura correspondiente. Continuar tratamiento durante 3-4 días. Para retirar los puntos de sutura se puede requerir una dosis previa de factor.
- **Circuncisión:** tener en cuenta: riesgo de desarrollo de inhibidor (asociado a la exposición precoz e intensa a concentrados), accesos venosos y cuidados de la herida. Debe ser llevada a cabo por un cirujano. El nivel de factor debe ser de 80-100% inmediatamente antes del procedimiento, continuando el tratamiento para mantener los niveles de factor $>50\%$ durante los primeros 3 días y $>30\%$ durante los siguientes 4-8 días. Si se usan puntos deben retirarse entre el 10^º y 14^º día después de la cirugía pudiendo requerir, una dosis de factor.
- **Fracturas:** elevar nivel factor $\geq 50\%$ y mantener durante 5 días. Continuar con niveles de $\geq 30\%$ durante 5-10 días. Luego, continuar con tratamiento sustitutivo alternado (profilaxis intermitente) durante 1 a 3 meses. Tratar de evitar la colocación de yeso completo. En caso de necesidad de resolución quirúrgica, manejar esquema de cirugía mayor.

– Manejo de hemorragias graves

Ante hemorragias severas (toda hemorragia que ponga en riesgo la vida del paciente o la vitalidad de un miembro u órgano), administrar factor inmediatamente, antes de la confirmación diagnóstica, con el objetivo de alcanzar un nivel plasmático de factor del 70 al 100%.

- **Traumatismo de cráneo/Hemorragia en SNC:** en caso de traumatismos de cráneo y/o síntomas/signos sugestivos de hemorragia en SNC administrar el factor de inmediato. Luego solicitar estudio por imágenes. En presencia de hemorragia en SNC continuar con factor durante al menos 15 días (nivel 70-100% inicial, luego $>50\%$). Luego mantener niveles de 30% por 7 días más. Indicar continuar con tratamiento sustitutivo alternado (profilaxis intermitente) por al menos 6 meses, idealmente de por vida. La recurrencia del sangrado es indicación de profilaxis de por vida.

•**Vía aérea superior:** los traumatismos de cuello, amigdalitis severas, procesos o procedimientos odontológicos pueden producir hemorragias que comprometen la vía aérea, poniendo en riesgo la vida del paciente. Hospitalizar al paciente, puede ser necesaria la intubación orotraqueal para mantener permeable la vía aérea. Continuar tratamiento sustitutivo diario hasta resolución del cuadro.

•**Hemorragias digestivas:** evaluar causa de la misma y requerimiento de tratamiento local ser necesario. Indicar tratamiento diario con factor hasta resolución del cuadro y antifibrinolíticos (vía oral). Continuar con tratamiento sustitutivo alternado (profilaxis intermitente) por al menos 3 semanas.

La infusión continua de factor de SHL (2-4 UI/kg/hora) permite mantener niveles constantes diarios en caso de hemorragias severas. Es necesario el monitoreo diario de los niveles plasmáticos alcanzados (**GB**).

Tipo de hemorragia	Nivel de FVIII/FIXdeseado (%)	Duración del tratamiento (días)
Articular, hematoma muscular superficial sin compromiso neurovascular (NV)	>30	1-3
Hematoma músculo psoas. muscular profundo/extenso con compromiso NV	Inicial: >50	2-3
	Mantenimiento >30	5-10 (continuar con profilaxis intermitente)
SNC, Gastrointestinal, cuello y garganta	Inicial: >70-100	1-7
	Mantenimiento >50	8-15 (continuar con profilaxis intermitente)

Figura 1: Manejo de las hemorragias

D. Manejo odontológico

Mantener una buena salud bucal y prevenir problemas dentales es de gran importancia en personas con hemofilia para evitar enfermedades orales. Para los niños se recomienda la evaluación en el momento de la primera erupción dental (alrededor de los 6 meses de edad) o antes del año para reducir complicaciones. En los adultos se recomienda evaluaciones dentales periódicas.

Anestesia: administrar factor para alcanzar un nivel plasmático >50% antes de procedimientos que requieran anestesia troncular. Para la anestesia infiltrativa, intrapapilar o intraligamentaria se debería alcanzar un nivel $\geq 30\%$ (si bien es posible que los profesionales con experiencia puedan realizarlas sin cobertura con factor).

Para *extracciones* dentales administrar factor 10-15 minutos antes de la anestesia para alcanzar un nivel mínimo del 50% del factor correspondiente. Continuar tratamiento para mantener un nivel $\geq 30\%$ por 48 horas). En caso de procedimientos extensos iniciar tratamiento con agentes antifibrinolíticos 12 horas antes del procedimiento y continuar con el mismo por 5-7 días. Para los procedimientos extensos o las intervenciones en pacientes con inhibidor, se sugiere hospitalización para un manejo médico apropiado.

Cuando se cambian los dientes primarios, pueden ocurrir hemorragias. Realizar compresión y colocar hielo para controlar el sangrado. Si esto no resulta efectivo, iniciar terapia con antifibrinolíticos. En pocos casos, podría ser necesario administrar factor. Los procedimientos dentales no quirúrgicos y restaurativos como los empastes, se pueden llevar a cabo sin la necesidad de factor. Para una limpieza dental profunda, podría ser necesario elevar el nivel de factor a $\geq 30\%$.

Para implantes dentarios: administrar una dosis de FVIII o FIX para alcanzar un nivel plasmático superior al 50%, 10-15 minutos antes de la anestesia. Mantener niveles superiores al 30 % durante los siguientes 4 días. El día de la colocación de la corona, se deberá administrar una dosis previa (10-15 minutos) de FVIII o FIX para alcanzar un nivel plasmático superior al 30 %. Indicar en forma concomitante antifibrinolíticos en forma oral.

Los antibióticos deben prescribirse en caso de proceso infeccioso. En pacientes con prótesis articulares, ante la realización de exodoncias o implantes dentarios, se indicará de manera profiláctica amoxicilina 1 g vía oral, una hora antes del procedimiento y luego cada 8 hs por 24 hs.

E. Manejo de cirugías

El manejo del paciente que requiere cirugía debe ser abordado en un servicio asistencial en contacto con un profesional entrenado en el tratamiento de la hemofilia. Se debe descartar la presencia de un inhibidor (anticuerpo específico anti- FVIII/IX) previo a un procedimiento invasivo. Es fundamental contar con la cantidad de concentrados suficientes para la cirugía y el postoperatorio.

Inmediatamente antes de la cirugía (o de la intubación, en caso de anestesia general), indicar una dosis de factor para elevar el nivel plasmático a 80-100%. Mantener niveles superiores al 50% en el postoperatorio inmediato. Se recomienda la administración de los concentrados de SHL en infusión continua, en caso de ser posible. Mantener un nivel apropiado de factor durante 5 a 7 días para **cirugías menores** y de 10 a 14 días para **cirugías mayores** y/o traumatólogicas. Continuar con tratamiento sustitutivo alternado (profilaxis intermitente) post cirugía durante 1 a 3 meses. No se recomienda tromboprolifaxis farmacológica de rutina (Figura 2).

Procedimientos quirúrgicos menores: (Ej: punción lumbar, punción arterial, endoscopías, artrocentesis, sinovectomías químicas, biopsias, etc) infundir factor 10-15 minutos antes de la realización de los mismos para alcanzar un nivel plasmático del 50%. Continuar con niveles $\geq 30\%$ durante 48 - 96 hs.

En caso de procedimientos *endoscópicos* digestivos de alto riesgo, tales como polipectomía, tratamiento de várices (escleroterapia o ligadura), ablación de tumor, gastrostomía percutánea, esfinterotomía (ERCP), etc, se recomienda mantener niveles superiores al 50% por al menos 7 días. También se recomienda el uso concomitante de antifibrinolíticos. Continuar con tratamiento sustitutivo alternado (profilaxis intermitente) durante 1-2 semanas posteriores al procedimiento, si existe riesgo de hemorragia diferida.

Cirugía	Nivel de FVIII/FIX (%)	Duración del tratamiento (días)
Cirugía menor	Preoperatorio: >50	
	Preoperatorio: >30	2-7 (según procedimiento)
Cirugía mayor	Preoperatorio: 80-100	
	Preoperatorio: >50	5-7
	Preoperatorio: 30-50	10-15 (continuar con profilaxis intermitente)

Figura 2: Manejo de las cirugía

F. Profilaxis en pacientes con hemofilia

Para pacientes con hemofilia A y B con fenotipo severo, se recomienda enérgicamente la profilaxis como tratamiento ideal para prevenir las hemorragias en todo momento. La profilaxis primaria es el tratamiento de elección (GA) (Figura 3)

Profilaxis primaria (PP)	Tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse: <ul style="list-style-type: none">• luego de la primera/segunda hemartrosis, en ausencia de una enfermedad articular óseo-cartilaginosa,• a partir de los 2 años si no ha ocurrido aún una hemartrosis,• posterior a una hemorragia en SNC (en ausencia de las 2 situaciones previas)
Profilaxis secundaria (PS)	Tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido más de 2 hemartrosis o en presencia de daño articular
Profilaxis intermitente	Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias durante períodos limitados en las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none">• posterior a hematomas musculares,• pre y post cirugías ortopédicas (junto a la kinesioterapia),• hemartrosis recurrentes en una misma articulación,• post hemorragia grave

Figura 3: Tipos de Profilaxis

Los pacientes con hemofilia moderada que presenten hemartrosis recurrentes (fenotipo severo) deben recibir tratamiento profiláctico a largo plazo. Cualquier forma de profilaxis es superior al tratamiento a demanda. Se sugiere la administración de concentrados previo a una actividad con alto riesgo de traumatismo.

Dosis de profilaxis

1) con concentrados SHL: FVIII: 20-40 UI/kg tres veces por semana; FIX: 30-50 UI/kg dos veces por semana. El esquema deberá ajustarse en forma individualizada. En la PP, se puede iniciar un esquema de una dosis por semana e ir escalando (según los eventos hemorrágicos) hasta administrar el esquema óptimo (hacia los 3 años de edad). Se recomienda para la optimización de la profilaxis, la realización de monitoreo farmacocinético (PK).

2) con concentrados EHL: la frecuencia de administración de la dosis debería ser de 2 veces por semana para FVIII y 1 vez cada 7-10 días para FIX. Dosis 30-50 U/kg (la frecuencia y la dosis deberá inicialmente ajustarse a las recomendaciones de cada producto). La dosis luego, deberá ajustarse en forma individualizada, monitoreada con la farmacocinética. En algunos casos, puede ser necesario el uso del método cromogénico.

3) con emicizumab: sólo para pacientes con hemofilia A; dosis de carga de 3 mg/kg semanal, durante 4 semanas y luego continuar con dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg semana (o 3 mg/kg cada 15 días

o 6 mg/kg cada 4 semanas). Existe a la fecha muy poco seguimiento a largo plazo de pacientes con esta indicación de tratamiento. Como el emicizumab difiere bioquímicamente del FVIII, se desconoce su impacto a largo plazo en la patología articular, la inmunogenicidad y el costo-beneficio en pacientes sin inhibidores.

Administración: en forma ideal la profilaxis debe ser llevada a cabo en el domicilio. La administración del factor se realiza por vía endovenosa periférica a cargo de los padres (inicialmente) y/o del paciente, para lo cual es fundamental el adecuado entrenamiento. En los casos en que sea imprescindible, se puede considerar la colocación de un dispositivo venoso central (se preferirán los catéteres implantables). Las complicaciones comunes a los dispositivos son la infección, la trombosis y la falla mecánica. El catéter deberá ser removido tan pronto como se pueda utilizar la vía endovenosa periférica. La administración del emicizumab se realiza por vía subcutánea.

Evaluación: los pacientes deberán ser controlados clínicamente en forma periódica. Se realizarán estudios de recuperación en vivo (PK) para ajustar el tratamiento a cada paciente, según su estatus articular, actividad física, deportiva, adherencia, etc, a fin de evitar sangrados. Para ello, se podrán necesitar niveles valle superiores a 1% de FVIII o FIX. Los niveles valle >3% se asocian a menos eventos hemorrágicos. Se deberá monitorear la tasa de sangrado anual, a fin de ajustar el tratamiento. El objetivo ideal es el de cero hemartrosis. La evaluación del daño articular precoz realizado a través de la ecografía, es de fundamental importancia para monitorear la eficacia del tratamiento.

Duración de la profilaxis: la profilaxis continua debería realizarse de por vida.

Profilaxis en adultos (profilaxis terciaria): debería considerarse profilaxis a largo plazo en pacientes con artropatía avanzada, y episodios de sangrado recurrentes.

• III. Manejo de pacientes con inhibidor

A. Definición. Diagnóstico. Clasificación. Seguimiento

Los **inhibidores** son anticuerpos dirigidos contra el FVIII o FIX. Los pacientes que desarrollan inhibidores enfrentan un mayor riesgo de sangrado y la probabilidad de un desarrollo temprano de artropatía progresiva, junto con mayores costos relacionados con el tratamiento. Los agentes bypaseantes se pueden usar para prevenir y controlar el sangrado, (así como la profilaxis con emicizumab en pacientes con hemofilia A e inhibidor), pero la eficacia de dichos tratamientos es menos predecible que la de terapia de reemplazo de factor. El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación del tratamiento más significativa observada en pacientes con hemofilia. La mayoría de los inhibidores en hemofilia son de tipo I y neutralizan completamente a los factores. El 20-30% de los pacientes con hemofilia A severa, 5-10% de los pacientes con hemofilia A leve-moderada y menos del 5% de los pacientes con hemofilia B severa desarrollan inhibidores.

Los factores de riesgo para desarrollo de inhibidor incluyen antecedentes familiares de inhibidores, ascendencia africana negra e hispana, variantes genéticas como el tipo de mutación (mayor riesgo: grandes deleciones y mutaciones sin sentido; riesgo intermedio: inversión del intrón-22 y mutaciones en el sitio de empalme), genotipo HLA y polimorfismo de genes reguladores inmunes. La exposición a factores en forma intensa y temprana (≥ 5 días) también está asociada a un incremento de riesgo de desarrollo de inhibidor. La exposición intensa también es un factor de riesgo para el desarrollo de inhibidores en algunos pacientes con hemofilia A no severa. El tipo de producto, es decir, concentrados de FVIII recombinantes vs derivados del plasma, en pacientes no previamente tratados, puede contribuir a aumentar el riesgo de desarrollo de inhibidor en pacientes con hemofilia A; sin embargo, esto continúa siendo motivo de controversia. Por otra parte, la evidencia actual indica que el cambio de producto o de marca no aumenta el riesgo de desarrollo de inhibidor.

En un paciente con hemofilia, un APTT prolongado que no corrige con el agregado de plasma normal, constituye un importante indicio de la presencia de inhibidor. El **diagnóstico** de los inhibidores se deberá realizar con el método de Bethesda modificado o Nijmegen. Si el factor residual en la muestra es superior a 5%, se debe calentar la muestra a 56°C, por 30 minutos, previamente. Se considera un título positivo a un valor $\geq 0,6$ UB/ml para hemofilia A y $\geq 0,3$ UB/ml para hemofilia B. Casi el 80% ocurre dentro de las primeras 20 exposiciones, y la mayoría dentro de las primeras 75 exposiciones. También pueden aparecer en pacientes adultos.

Los inhibidores se **clasifican** en inhibidores de:

- **Baja respuesta:** los títulos persisten por debajo de 5 UB/ml, aún después de la administración de FVIII o FIX.
- **Alta respuesta:** determinación del título de inhibidor ≥ 5 UB/ml en cualquier momento, que en general aumenta con la administración de FVIII/IX (respuesta anamnésica). Estos pacientes pueden presentar en algún momento, títulos bajos (< 5 UB/ml) o negativos como consecuencia de la falta de exposición al factor. En estos casos, el uso de FVIII/FIX en altas dosis está indicado solamente cuando la hemorragia pone en riesgo la vida del paciente, la vitalidad de un miembro o en caso de una cirugía.

La **determinación** del título de inhibidor deberá realizarse idealmente con un período de washout (48-72 hs sin administración de factores de SHL) en las siguientes circunstancias:

- al inicio del tratamiento sustitutivo se recomienda control frecuente, por ejemplo cada 5 DE las primeras 20 y cada 10 DE hasta las 50.

- luego de un tratamiento intenso (≥ 5 días continuados) en pacientes mínimamente expuestos y en pacientes con hemofilia A leve. (Nota: 1 día de exposición (DE) es un día calendario, independiente de la cantidad de dosis de factor recibidas en esas 24 hs)
- previo a cirugía o procedimiento invasivo
- en caso de respuesta postoperatoria subóptima a la terapia de reemplazo
- ante la falta de respuesta al tratamiento habitual de una hemorragia (no es necesario el wash out)
- en caso de hemorragias recurrentes en articulaciones blanco, a pesar de la terapia de reemplazo adecuada
- cuando el estudio farmacocinético muestra un pico más bajo al esperado o una disminución de la vida media del factor infundido
- cada 6 a 12 meses
- en pacientes con hemofilia B, ante la presencia de una reacción alérgica asociada a la infusión del FIX.

B. Manejo de los pacientes con inhibidores

El manejo de los pacientes con inhibidor comprende:

1. Tratamiento de inmunotolerancia (IT) para intentar erradicar el inhibidor
2. Tratamiento de los episodios hemorrágicos
3. Profilaxis

1. Tratamiento de inmunotolerancia

La erradicación del inhibidor es el objetivo fundamental del manejo de los pacientes con inhibidor. La **inmunotolerancia** (IT) es la única estrategia terapéutica demostrada exitosa para erradicar el anticuerpo (inhibidor) dirigido contra el FVIII. Este tratamiento debería ser llevado a cabo bajo la supervisión de un Centro Integral de Tratamiento con experiencia en el manejo de inhibidores. Los pacientes con hemofilia A severa e inhibidor (de cualquier título), determinado en más de una oportunidad, que interfiere en la profilaxis o en el tratamiento de las hemorragias con dosis estándar o habitual de FVIII, deberían iniciar IT para erradicar el inhibidor. Se sugiere iniciarla sin demora desde el diagnóstico de inhibidor, siempre y cuando sea posible.

Los concentrados de SHL plasmáticos o recombinantes son eficaces para el tratamiento de IT. Hay poca experiencia reportada en el uso de concentrados de EHL.

Se considera *resultado exitoso* cuando el título del inhibidor es indetectable ($< 0,6$ UB/ml) en 2 o más veces consecutivas medidas mensualmente y la farmacocinética es normal (recuperación plasmática del factor $\geq 66\%$ y la vida media > 6 horas, determinada en un período libre de exposición de 72 horas). El promedio de éxito de la IT en Hemofilia A severa es del 60-80%.

Para evitar las dificultades de medición de la vida media del FVIII en la práctica clínica habitual, se propone una medida sustitutiva pragmática y clínicamente relevante de PK del FVIII, considerando la vida media normal con un nivel de FVIII $\geq 1\%$ a las 48 horas en un paciente que recibe profilaxis estándar (20-50 UI/kg en días alternos).

Se consideran *resultados parciales* cuando se alcanza una reducción del título del inhibidor < 5 UB/ml sin normalización de la farmacocinética y ausencia de respuesta anamnésica durante 6 meses de tratamiento a demanda o 12 meses de profilaxis.

El *fracaso* de la IT se define por la ausencia de los criterios de éxito después de 33 meses de tratamiento ininterrumpido o demostración de fracaso en la reducción progresiva $\geq 20\%$ del título del inhibidor durante cada período intermedio, no superpuesto, período de 6 meses ininterrumpido de IT, comenzando 3 meses después del inicio para permitir la anamnesis esperada (razonable duración de IT fallida: mínimo 9 meses; máximo 3 años).

Es importante *evitar* interrupciones de la IT y seguir cuidadosamente el protocolo, porque el primer intento de erradicar el inhibidor tiene una considerable mayor posibilidad de ser exitoso comparado a la terapia de rescate.

Factores predictores de éxito:

- título <10 UB/ml previo al inicio IT (excepto si el inicio de la IT es inmediato al diagnóstico del inhibidor)
- pico histórico del título de inhibidor <200 UB/ml
- pico del título de inhibidor durante IT <100 o 250 UB/ml
- mutaciones no nulas del Factor VIII, como pequeñas inserciones o pequeñas deleciones y mutaciones missense
- IT ininterrumpida
- primer curso de IT (o IT primaria)

Inicio de la IT:

Iniciar la IT tan pronto como se haya hecho el diagnóstico del inhibidor. Cuando esto no sea posible, esperar que el título de inhibidor sea <10 UB/ml. Si el descenso del título de inhibidor no ocurre en el transcurso de 2 años o el paciente presenta hemorragias severas y/o recurrentes, se debería considerar el inicio de la IT.

La edad del paciente no es una limitante para realizar IT.

Esquema inicial:

- ***Pacientes con inhibidor de baja respuesta:*** FVIII (SHL) 20 a 50 UI/kg 3 veces por semana o días alternos. Aumentar dosis y/o disminuir intervalos de aplicación si presenta sangrados frecuentes.
- ***Pacientes con inhibidor de alta respuesta:***
 - En pacientes de buen pronóstico se puede optar por un esquema de FVIII 50-100 UI/kg 3 veces por semana. También se podría utilizar esquema de altas dosis.
 - En pacientes de mal pronóstico utilizar esquemas de alta dosis (FVIII 100 a 200 UI/kg/día).

No se recomienda el uso de inmunomoduladores en la IT primaria. Los pacientes con un fenotipo más sangrador deberían recibir un régimen de IT de alta dosis.

La profilaxis asociada a la IT debe considerarse caso por caso de acuerdo al fenotipo de sangrado del paciente. Puede realizarse con agentes de bypaseantes a dosis habituales o con emicizumab. En caso de asociar profilaxis con emicizumab se recomienda el esquema de IT de dosis bajas o intermedias.

Seguimiento de la IT:

El título de inhibidor debe ser evaluado 1 vez por mes. Entre el primer y tercer mes de inicio de la IT se detecta el pico máximo del título (intra IT). Si se observa una tendencia descendente, con descenso de al menos el 20% del título a los 6 meses del pico alcanzado en la IT, se debe continuar con el mismo esquema. El estado de las articulaciones y el fenotipo de sangrado también deben evaluarse mensualmente, y se debe considerar el aumento de dosis o de la frecuencia de administración de factor si éstos se ven afectados.

Si el paciente es de buen pronóstico e inició IT con esquema de altas dosis, una vez que se obtienen 2 títulos de inhibidor negativos consecutivos post washout, se debería considerar disminuir intensidad del esquema.

Cuando el título de inhibidor sea <5 UB/ml y los niveles de factor VIII sean medibles, se debería evitar el uso simultáneo de agentes bypaseantes.

Si la IT es *exitosa* se debería indicar esquema de profilaxis continua con FVIII a largo plazo. Si el resultado de la IT fue *parcial* se puede indicar profilaxis continua (idealmente) o tratamiento a demanda. En el caso de uso

de emicizumab durante la IT, aún no hay suficiente experiencia ni consenso para recomendar la interrupción o continuación del mismo post IT exitosa.

Una vez finalizada la IT, el laboratorio control debe ser realizado en forma mensual durante los primeros 6 meses y luego cada 2 meses durante el primer año, para un diagnóstico temprano de recaída. En caso de recaída temprana se debería considerar reiniciar IT inmediatamente. (Las recaídas se reportaron de hasta el 15%).

Si no se obtiene un adecuado descenso del título de inhibidor (reducción de al menos el 20% en cada periodo de 6 meses posterior al pico intra IT) deberían considerarse opciones de **segunda línea**, sin interrumpir IT:

- Aumentar la dosis a FVIII 100 a 200 UI/kg/día.
- Cambiar a FVIII derivado plasmático con contenido FvW.
- Agregar inmunosupresores/moduladores.
- Combinación de las estrategias anteriores.
 -
- Suspender IT.

Si no se obtiene una disminución del título del inhibidor de al menos 20% a los 6 meses de iniciada la segunda línea de tratamiento, se debería suspender definitivamente la IT. Tener en cuenta que la IT de rescate o secundaria se asocia a una menor tasa de éxito, comparada a la IT primaria.

Acceso venoso: puede ser necesaria la colocación de un acceso venoso central (son de elección los catéteres implantables), principalmente en pacientes que reciben factor diariamente o presentan dificultad para accesos venosos periféricos. La infección y la trombosis son las complicaciones más frecuentes de los mismos. Las infecciones afectarían negativamente el resultado de la IT, especialmente en pacientes con mal pronóstico.

Hemofilia A leve: estos pacientes presentan menor respuesta a la IT. En algunos pacientes el inhibidor genera una reacción cruzada con el factor endógeno disminuyendo su dosaje y empeorando el fenotipo de sangrado. La IT no suele ser usada como tratamiento de primera línea y se reserva para aquellos pacientes que presentan sangrados frecuentes. En pacientes en los que el inhibidor no neutraliza los niveles endógenos de FVIII, se podría considerar un tratamiento inmunosupresor. En la mayoría de los pacientes los inhibidores desaparecen, ya sea espontáneamente o después del tratamiento de erradicación.

Hemofilia B: la IT debe ser considerada cuidadosamente porque presenta una baja tasa de respuesta (<30%), riesgo de reacciones anafilácticas y síndrome nefrótico (en ocasiones irreversible) en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas. Las dosis de FIX utilizadas para IT son similares a las utilizadas con FVIII en hemofilia A.

2. Tratamiento de eventos hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor

El manejo de los sangrados en los pacientes con hemofilia e inhibidor depende: del sitio y severidad del sangrado, del título y del tipo de respuesta del inhibidor, de la historia de respuesta del paciente al agente *bypaseante*, de la disponibilidad de los agentes terapéuticos.

Los *agentes bypaseantes* disponibles son:

- Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa): producto derivado plasmático; contiene FII, IX y X no activados y VII activado; contiene trazas de FVIII. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hemofilia B y aumentar el título de inhibidor (respuesta anamnésica) hasta en un 30% de los pacientes con hemofilia A. Dosis máxima: 100 UI/kg. Dosis máxima diaria: 200 UI/kg.
- FVII activado recombinante (rFVIIa): producto recombinante; no produce respuesta anamnésica. Si bien la eficacia de ambos agentes ha sido ampliamente demostrada, está asociada a significativas variaciones

intra e inter-individuales y su eficacia es impredecible.

Inhibidor de alta respuesta:

- **Hemorragias menores:** FVIII-IX 50-100 UI/kg en bolo EV cada 12-24 hs (SHL). La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta la resolución del cuadro clínico.
- **Hemorragias mayores:** FVIII-IX 100 UI/kg en bolo EV como dosis inicial, seguida de 50-100 UI/kg cada 8-12 horas en bolo EV o 10 UI/Kg/hora en infusión continua (SHL). Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII-IX deseado (>50%). Si no hubiera respuesta, administrar tratamiento indicado en sangrados severos en pacientes con inhibidor de alta respuesta.

Si la respuesta clínica no es adecuada y/o no se alcanzan los valores plasmáticos de FVIII o FIX deseados, se recomienda aumentar las dosis y/o disminuir intervalos entre aplicaciones. Ante la persistencia de los síntomas administrar tratamiento indicado en pacientes con inhibidor de alta respuesta.

Inhibidor de baja respuesta	
Hemorragias menores	Hemorragias mayores
FVIII-FIX 50-100 UI/Kg/12-24hs por 2-3 días	FVIII-FIX 100 UI/Kg cada 8-12 horas o 10 UI/Kg/hora en infusión continua (SHL)

Inhibidor de alta respuesta:

- **Hemorragias menores:** (independiente del título actual de inhibidor)
rFVIIa: 270 µg/kg/día en bolo EV, o 90 µg/kg cada 2 horas de 1-3 dosis/día.
ó
CCPa: 50-100 UI/kg en bolo EV por día.
La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta la resolución del cuadro clínico. Si no hubiera respuesta al tratamiento, implementar esquema de manejo de hemorragia mayor.
- **Hemorragias mayores:** iniciar el tratamiento en forma inmediata con rFVIIa 90-120 µg/kg cada 2 horas o CCPa 100 UI/kg. Evaluar título de inhibidor actual:

- **Bajo título (<5 UB/ml):** administrar tratamiento indicado en hemorragia mayor en pacientes con inhibidor de baja respuesta. Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII-IX deseado (>50%). Considerar que alrededor del 5° día de inicio de FVIII/IX el título de inhibidor comienza a aumentar. En este momento se deberá utilizar agentes bypassantes.

- **Alto título de inhibidor (≥ 5 UB/ml):**

- rFVIIa: 90-120 µg/kg en bolo EV cada 2 horas durante las primeras 24-48 horas; luego prolongar intervalo de aplicación cada 3-6 horas, según evolución clínica. (En niños puede ser necesario utilizar una dosis mayor a 120 µg/kg).
ó
- CCPa: 50-100 UI/kg cada 6-12 horas. (Es posible que en estas circunstancias la dosis máxima diaria de 200 UI/kg sea excedida. En este caso debe evaluarse riesgo/beneficio).

Inhibidor de alta respuesta	
Hemorragias menores	Hemorragias mayores
rFVIIa: 270 µg/kg/día o 90 µg/kg cada 2 horas por 1-3 dosis/día. Por 2-3 días	-rFVIIa 90-120 µg/kg cada 2 horas o -CCPa 100 UI/kg
CCPa: 50-100 UI/kg/día. Por 2-3 días	Luego evaluar título de inhibidor actual: - <5 UB/ml: FVIII-FIX 100 UI/Kg cada 8-12 horas o 10 UI/Kg/hora en infusión continua* - ≥ 5 UB/ml: - rFVIIa 90-120 µg/kg cada 2 horas por 2 días, luego cada 3-6 horas o - CCPa 50-100 UI/kg cada 6-12 horas

*Es fundamental el monitoreo del nivel plasmático, ya que el inhibidor puede ser inferior a 5 UB/ml pero la recuperación del factor administrado ser nula.

Se recomienda incrementar la dosis o disminuir los intervalos de dosis si la respuesta clínica es parcial. Ante la falta de respuesta o empeoramiento del cuadro, se sugiere cambiar por el agente bypassante alternativo o considerar tratamiento secuencial con ambos productos.

Terapia secuencial: esquemas sugeridos

Esquema 1	Esquema 2
Primera dosis: CCPa 100 UI/Kg	Primera dosis: rFVIIa 90 µg/kg
6 horas después de la primera dosis: rFVIIa 90 µg/kg cada 2 horas por 2-3 dosis	A las 3 horas de la primera dosis: CCPa 50 UI/Kg
A las 4 horas de la última dosis de rFVIIa: CCPa 100 UI/Kg (a las 12 horas de la primera dosis de CCPa)	A las 3 horas de la dosis de CCPa: rFVIIa 90 µg/kg. Alternar entre una y otra droga cada 3 horas.

En caso de hemorragias *musculares extensas o hematoma del músculo psoas*, se sugiere realizar tratamiento indicado en hemorragia mayor.

Considerar las *medidas adyuvantes* en el tratamiento de las hemorragias, así como la *rehabilitación kinésica* y la *profilaxis* post evento (ver en capítulo profilaxis en pacientes con inhibidor).

Tratamiento de eventos hemorrágicos en pacientes en profilaxis con emicizumab: debe realizarse con una dosis inferior de los agentes bypassantes a la utilizada en pacientes sin profilaxis con emicizumab. Se prefiere como primera opción rFVIIa:

- rFVIIa: la dosis inicial debe ser 90-120 µg/kg, que se repetirá a las 2 a 4 horas de acuerdo con la gravedad del sangrado y la respuesta clínica. Los sangrados menores pueden controlarse con una sola dosis.

- CCPa: la dosis inicial no debe superar 50 UI/kg. Si el sangrado no se controla, dosis adicionales de CCPa se deben administrar bajo supervisión médica. Dosis total de CCPa no debe superar las 100 UI/kg en 24 horas.

El uso de emicizumab asociado a bypassantes (principalmente altas dosis de CCPa) puede aumentar el riesgo de fenómenos trombo-embólicos y microangiopatía.

En el caso de un traumatismo moderado o de una hemorragia leve, las medidas tópicas (p. ej. aplicación de hielo, hemostasia local, antifibrinolíticos) pueden ser suficientes para prevenir y/o detener el sangrado. Ácido tranexámico sistémico (25 mg/kg vía oral cada 8 horas) y/o uso tópico, puede ser suficiente para obtener un control completo de episodios de sangrado como epistaxis, gingivorragia u otras hemorragias mucosas.

Si el inhibidor es <5 UB/ml y la hemorragia es severa o amenaza la vida del paciente, se puede utilizar FVIII.

Hemofilia B: en los pacientes con hemofilia B e inhibidor y antecedente de reacciones alérgicas, se recomienda el uso de rFVIIa como tratamiento de elección para el manejo de los sangrados. La anafilaxia se produce en el 50% de los pacientes con inhibidor, más frecuentemente en aquellos con mutación nula. En caso de necesidad de tratamiento urgente y falta de disponibilidad de rFVIIa, se pueden utilizar productos que contengan FIX con extrema precaución y bajo supervisión médica. Se recomienda premedicar con antihistamínicos y corticoides, y realizar tratamiento en centro asistencial (para tratar una eventual anafilaxia).

Otras recomendaciones:

- **Antifibrinolíticos:** pueden ser asociados a rFVIIa, especialmente para sangrados mucosos. La combinación de los antifibrinolíticos con CCPa es controvertida, debido al raro reporte de efectos adversos; se debe tener especial cuidado en pacientes adultos con comorbilidades asociadas.
- **Hemofilia A no severa e inhibidor:** en pacientes que no presentan reacción cruzada (con el factor VIII endógeno) se podrá utilizar desmopresina (previo test con respuesta adecuada) ante sangrados menores, asociada a ácido tranexámico.

3. Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor

Para pacientes con hemofilia A severa no candidatos a IT o con fracaso a la misma y que presenten sangrados frecuentes o hemorragias mayores se recomienda profilaxis con emicizumab sobre la profilaxis con agentes bypassantes. Además, la profilaxis con emicizumab puede ser indicada para posponer el inicio de la IT, por ej, en pacientes con inadecuados accesos venosos.

En pacientes con hemofilia B y sangrados frecuentes o severos podría considerarse profilaxis con rFVIIa o CCPa (en ausencia de reacciones alérgicas al FIX).

- **Emicizumab:** se utiliza en pacientes con hemofilia A. La dosis de profilaxis es la misma que para pacientes sin inhibidor. (Ver capítulo de profilaxis)

Recomendaciones de uso en pacientes con inhibidor:

- Los bypassantes deben suspenderse al menos 48 horas antes de comenzar la profilaxis con emicizumab.
- El título de inhibidor debe verificarse antes de iniciar el emicizumab.
- No se dispone de datos en pacientes menores de 1 año de edad.
- El dosaje de FVIII y el título de inhibidor se realiza utilizando el método cromogénico con reactivo bovino.

- **Bypaseantes (dosis profilaxis):**
 - rFVIIa 90 µg/kg/día, o días alternos, o 90-270 µg/kg trisemanal.
 - CCPa 85 UI/kg (\pm 15%) trisemanal.

C. Cirugía en pacientes con inhibidor

La cirugía en pacientes con hemofilia e inhibidor es siempre un procedimiento de alto riesgo debido a que la hemorragia incontrolable sigue siendo una grave amenaza. Las cirugías ortopédicas deben ser llevadas a cabo en centros experimentados, por cirujanos entrenados, bajo la supervisión de un médico familiarizado con el tratamiento de la hemofilia. Se requiere la participación de un equipo multidisciplinario antes y después de la cirugía.

Las cirugías electivas requieren una evaluación prequirúrgica e información adecuada para pacientes y sus familiares. Se debe disponer de suficiente cantidad de concentrados de factores para cubrir todo el tratamiento y cualquier posible complicación subsiguiente. También es importante contar con un laboratorio de hemostasia para la detección y cuantificación de inhibidores. La hemostasia debe ser adecuada en los períodos peri y post-operatorios para facilitar la cicatrización de heridas y por un periodo prolongado, para permitir la kinesioterapia de rehabilitación luego de una cirugía ortopédica. La efectividad de la hemostasia para los agentes bypaseantes es generalmente evaluada en términos de la evolución clínica. El uso de pruebas de generación de trombina y tromboelastografía aún requieren de más estudios (para la correlación de los resultados con la clínica).

Además del examen general, la evaluación médica preoperatoria debe incluir antecedentes de respuesta a la terapia con agentes bypaseantes, comorbilidades cardiopulmonares, renales o hepáticas para el manejo anestésico y analgésico apropiados; antecedentes como infección por VHC o VIH son de importancia debido a la mayor susceptibilidad a infecciones post operatorias.

Consideraciones de importancia:

- El inhibidor debe ser cuantificado previo a cualquier procedimiento quirúrgico.
- Preferentemente, las cirugías electivas en pacientes con inhibidores deben ser planificadas para el comienzo de la semana, mejor a primera hora de la mañana y no ser llevadas a cabo previo a fines de semana o feriados.
- En los pacientes con **inhibidor de baja respuesta**, se pueden utilizar altas dosis de FVIII/FIX para lograr niveles superiores a 50% (con monitoreo plasmático estrecho).
- En los pacientes con **inhibidores de alta respuesta con bajo título actual** (idealmente no superior a 1-2 UB/ml), se puede utilizar FVIII en los primeros días de la cirugía. Se deben mantener los niveles de FVIII >50 % y monitorear la respuesta anamnésica.
- El uso de altas dosis de FIX en cirugías para pacientes con hemofilia B de alta respuesta con bajo título inicial de inhibidores, debe evitarse en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas.
- La duración del tratamiento depende del tipo de cirugía. Generalmente, los períodos adecuados de tratamiento son de 1-5 días para cirugías menores y de 7-14 días para las mayores. Luego, se deberá indicar profilaxis intermitente, según el caso.
- En casos de sangrado, o bien si el tratamiento es parcialmente efectivo, las causas quirúrgicas deben ser descartadas. Si el sangrado persiste luego de controlar las causas quirúrgicas, el tratamiento debe ser modificado aumentando la dosis o cambiando de opción terapéutica.
- Los antifibrinolíticos pueden usarse junto al rFVIIa. (El uso con CCPa es controvertido)

- Cuando se realizan procedimientos diagnósticos invasivos (como punción lumbar, punción arterial, broncoscopia con cepillado o biopsia, endoscopia digestiva con biopsia) en pacientes con inhibidores, luego de la dosis previa del bypaseante, son necesarias varias dosis adicionales.
- En pacientes con hemofilia A no severa e inhibidor con prueba de desmopresina adecuada, ésta puede utilizarse en procedimientos menores.
- Los pacientes en espera de inicio de inmunotolerancia, deberían recibir rFVIIa para los procedimientos quirúrgicos.
- No se recomienda la heparinoprofilaxis.

Dosis sugeridas de agentes bypaseantes para cirugías en pacientes con hemofilia e inhibidor de alta respuesta:

Tipo de cirugía	Pre-operatorio	Días 1-5 post operatorio	Días 6-14 post operatorio
Cirugía menor	<p>rFVIIa adultos: 90-180 µg/kg de peso corporal niños: 120-180 µg/kg</p> <p>○</p> <p>CCPa 50-100 UI/kg</p>	<p>rFVIIa 90-150 µg/kg cada 2 horas por 4 dosis y luego cada 3-6 horas</p> <p>○</p> <p>CCPa 50-100 UI/kg cada 12-24 horas.</p>	
Cirugía mayor	<p>rFVIIa adultos: 90-180 µg/kg niños: 120-180 µg/kg</p> <p>○</p> <p>CCPa 75-100 UI/kg</p>	<p>rFVIIa 90-120 µg/kg cada 2 horas por 48 horas, luego cada 3 horas</p> <p>○</p> <p>CCPa 75-100 UI/kg cada 8-12 horas</p>	<p>rFVIIa 90-120µg/kg cada 4-6 horas</p> <p>○</p> <p>CCPa 75-100UI/kg cada 12 horas</p>

En el caso de pacientes en *profilaxis con emicizumab* y requerimiento de una *cirugía menor*, como una biopsia cutánea, inserción de catéter, exodoncia simple, etc, podría hasta no ser necesario un tratamiento con bypaseantes. En el caso de otro tipo de cirugías menores se recomiendan las dosis indicadas para el manejo de hemorragias menores. En el caso de una *cirugía mayor* se recomienda FVIII en una dosis alta inicial, en pacientes con *inhibidor de baja respuesta* (evaluar continuar con infusión continua de FVIII, con monitoreo). Una vez producida la respuesta anamnésica, se administrará rFVIIa en las dosis indicadas en pacientes con inhibidor ≥ 5 UB/ml. En pacientes con *inhibidor de alta respuesta*, indicar rFVIIa 90-120 µg/kg cada 2-4 horas, según la respuesta clínica. En el caso de complicaciones hemorrágicas graves durante o después de la cirugía, falta de respuesta a rFVIIa y presencia de un inhibidor de título alto, puede considerarse el uso de CCPa a una dosis diaria de ≤ 100 UI/kg, comenzando con una dosis ≤ 50 UI/kg. Durante la profilaxis con emicizumab, el uso concomitante de ácido tranexámico junto con CCPa no se recomienda. Si se requiere la administración de CCPa durante >24 horas, se recomienda control con pruebas diarias para evaluar presencia de microangiopatía.

● IV. Aspectos especiales del tratamiento

A. Atropía hemofílica

Sinovitis: con las hemorragias repetidas, la membrana sinovial se inflama en forma crónica y se hipertrofia dando lugar a la sinovitis crónica. Las hemorragias se vuelven recurrentes y el daño articular es progresivo e irreversible.

El objetivo del tratamiento es desactivar la membrana sinovial y preservar la función articular. Las opciones incluyen:

- Terapia de reemplazo de factor para prevenir hemorragias recurrentes (profilaxis secundaria) y kinesioterapia. Un régimen de inhibidores selectivos de la COX-2 puede reducir la inflamación.
- Procedimientos invasivos: ante la persistencia de sinovitis crónica con hemorragias recurrentes que no pueden controlarse de otra manera, las opciones incluyen: sinoviortesis química (con rifampicina), sinoviortesis radioisotópica, embolización arterial selectiva y sinovectomía quirúrgica (artroscópica o abierta, cuando los otros métodos menos invasivos no han tenido éxito)
- Plasma rico en plaquetas: es un concentrado autólogo de plaquetas que contiene factores de crecimiento secretado activamente por las mismas, probablemente con efectos antiinflamatorios y condro-regenerativos. Su inyección intraarticular podría ser beneficiosa para la sinovitis crónica. Es un procedimiento ambulatorio, seguro, que se puede repetir, según la evolución sintomática favorable del paciente. Se sugiere administrar una dosis previa de factor para elevar el nivel a 50% y continuar por 48 hs (nivel $\geq 30\%$).

Artropatía hemofílica crónica avanzada: los objetivos del tratamiento son mejorar la función articular, controlar el dolor y contribuir a continuar con las actividades habituales. Las técnicas de tratamiento conservador incluyen: ortesis, rehabilitación y analgésicos. Los procedimientos quirúrgicos comprenden: osteotomía, liberación de tejidos extraarticulares, artrodesis, artroplastias, etc.

Pseudotumor hemofílico: Los pseudotumores hemofílicos son hematomas encapsulados (muy vascularizados) de crecimiento lento, que resultan de hemorragias incompletamente resueltas en tejidos blandos o de una formación expansiva intraósea. Se pueden localizar en cualquier lugar, siendo más frecuente en pelvis o en huesos largos en adultos, pero también pueden localizarse en posición distal a la muñeca y el tobillo en pacientes más jóvenes. El pseudotumor puede alcanzar un mayor tamaño, produciendo presión sobre estructuras neurovasculares y necrosis de tejidos adyacentes así como fracturas patológicas. Son frecuentes las *complicaciones* como hemorragia, infección, fistulización y recidiva. La morbi-mortalidad es elevada.

En pacientes con signos de un posible pseudotumor se recomienda la confirmación por imágenes mediante rayos X, ultrasonido y/o resonancia magnética según corresponda. La tomografía axial computarizada (TAC) o angio TAC pueden ser necesarias para evaluación de pseudotumores grandes y/o planificación prequirúrgica.

El *tratamiento del pseudotumor* dependerá del tamaño, lugar, tasa de crecimiento y su efecto sobre estructuras adyacentes. Las opciones incluyen tratamiento conservador con terapia de reemplazo de factor y monitoreo mediante estudios por imágenes. Las medidas invasivas incluyen: aspiración, radiación, embolización arterial, cirugía escisional y ablación quirúrgica.

En los casos en que se indique tratamiento conservador y en los que el tratamiento invasivo no erradique completamente el pseudotumor, los pacientes deberían recibir tratamiento sustitutivo (tipo profilaxis) en forma indefinida. En el caso de pseudotumores pequeños en estadio temprano se puede iniciar tratamiento con factor por un período corto (6-8 semanas) con monitoreo ecográfico/TAC. Si se observa reducción del mismo se continúa con terapia de reemplazo con ultrasonido durante 4-6 meses. El manejo del pseudotumor es complejo y asociado a una tasa alta de posibles complicaciones. La aspiración del pseudotumor seguida de inyecciones de sellador de fibrina, la embolización arterial o la radioterapia pueden curar pseudotumores pequeños. La

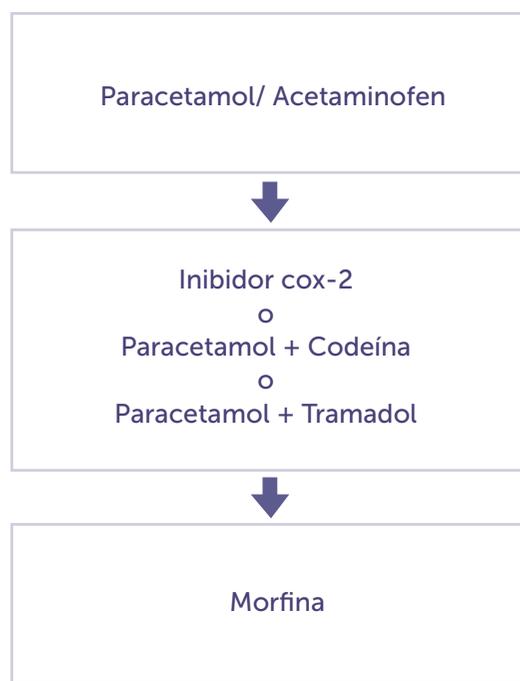
escisión quirúrgica con resección de la pseudocápsula puede ser necesaria en el caso de pseudotumores grandes seguido de un estrecho control y profilaxis a largo plazo para prevenir la recurrencia de sangrados. El control y la corrección óptima de los niveles de factor durante el primer año postoperatorio son de suma importancia ya que las fluctuaciones del mismo pueden causar resangrados.

La profilaxis temprana y el tratamiento adecuado (dosis y tiempo) de las hemorragias previenen el desarrollo de pseudotumores.

Manejo del Dolor: el dolor agudo y crónico son comunes en pacientes con hemofilia; se recomienda la evaluación del dolor según la edad.

En el *dolor agudo* debido a un sangrado articular o muscular se debe administrar inmediatamente factor, analgésicos y medidas complementarias como reposo, frío local intermitente, inmovilización, compresión. El *dolor crónico* por artropatía hemofílica es, a menudo, discapacitante y reduce la calidad de vida del paciente. Su manejo debe incluir fisioterapia de entrenamiento funcional y de adaptación, además de analgésicos y técnicas complementarias de manejo del dolor (ej: meditación, distracción, musicoterapia).

Figura 4: Manejo escalonado del dolor



Los pacientes con dolor leve tienen indicación de tratamiento con paracetamol. Dentro de los AINES se prefieren los inhibidores selectivos de la COX-2. En caso de dolor moderado se puede asociar al paracetamol un opioide débil como el tramadol o la codeína. Los pacientes con dolor severo pueden requerir un tratamiento con opioides mayores como la morfina, oxicodona (Figura 4). Los pacientes con dolor persistente deben ser derivados a un especialista en manejo del dolor, y aquellos pacientes con dolor incapacitante crónico por artropatía, deben ser derivados a traumatología para considerar la cirugía ortopédica.

Recordar que los tratamientos prolongados con AINES tienen el riesgo de causar efectos secundarios a nivel hepático, gástrico y renal. Se recomienda la menor dosis posible, por el menor tiempo posible. El paracetamol es de primera línea y no causa efectos gástricos; sin embargo, es hepatotóxico por lo que su dosis se limita

a 4 g/día (en pacientes con hepatopatía no debe superar los 2,5 g/día). Los inhibidores selectivos de la COX-2 (etoricoxib, celecoxib) han demostrado ser 10 veces más seguros a nivel gastrointestinal que los AINES no selectivos; sin embargo, deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión, cardiopatía isquémica y disfunción renal. Los AINES deben ser usados en dosis menores a las indicadas para la población general (se sugiere por ej, no superar los 10 mg/kg (en niños) o 400 mg de ibuprofeno o los 50 mg de diclofenac por día), y por un tiempo no superior a 3 días. Si su uso es por un periodo más prolongado, se recomienda la administración concomitante de protectores gástricos como los inhibidores de bomba de protones.

Lo que limita el uso crónico de opioides son sus efectos adversos y debido a su mal uso, la adicción o dependencia. Estas drogas, de ser indicadas, deben ser cuidadosamente monitoreadas. La codeína está contraindicada en menores de 12 años de edad.

B. Comorbilidades y hemofilia

Los pacientes con hemofilia deben recibir un tratamiento adecuado de las comorbilidades. Las infecciones crónicas, como por VIH y VHC, que se observan en un grupo de pacientes con hemofilia, pueden alterar el proceso inflamatorio de la aterosclerosis y de la cardiopatía isquémica. Además el enfoque de la artropatía, en general severa de dichos pacientes, debe dirigirse a una reducción o cese de hemorragias articulares agudas a través de una profilaxis terciaria.

Obesidad: la falta de actividad en los pacientes contribuye al aumento de peso. Tener un índice de masa corporal alto puede implicar: importantes limitaciones en la amplitud de movimientos, mayor dolor artropático, mayor riesgo de generar articulaciones diana, mayor riesgo de padecer diabetes mellitus, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Debe aconsejarse la práctica regular de actividad física o alternativas apropiadas recomendadas por un fisioterapeuta para los pacientes con limitaciones funcionales. Será conveniente derivar a los pacientes con un especialista en Nutrición. En los pacientes con obesidad, se recomienda que la dosis de FVIII/IX se ajuste según la farmacocinética (y no en relación al peso).

Hipertensión: los pacientes con hemofilia tienen al menos, la misma prevalencia de hipertensión arterial que la población general. Deben tener control regular de la presión arterial y un tratamiento adecuado debido al riesgo incrementado de hemorragia en SNC.

Diabetes Mellitus: en los pacientes, en especial aquellos con sobrepeso, se deberá controlar el nivel de glucosa una vez por año. Las inyecciones subcutáneas de insulina como los controles de glucemia capilar, no implican un mayor riesgo de hemorragia y no requieren tratamiento sustitutivo para su realización.

Hipercolesterolemia: el manejo debe ser igual al de la población general.

Enfermedades cardiovasculares: los pacientes con hemofilia parecen tener menos riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular isquémica, aunque los factores de riesgo asociados a la aterosclerosis, están presentes como en la población general.

Cardiopatía isquémica: los pacientes con hemofilia, deberían recibir el mismo tratamiento de la enfermedad coronaria aguda, que la población general.

Recomendaciones:

- todo procedimiento de intervención percutánea (PCI) requiere niveles de FVIII/IX de 80-100% x 48 hs y luego 30%
- no se recomienda el uso de DDAVP
- el acceso radial es de preferencia
- los stent con droga (de elección en la población general) pueden utilizarse
- doble antiagregación: mantener nivel valle 5-15%
- antiagregación con una sola droga: mantener nivel valle >1-5%

Indicar protección gástrica (inhibidores de la bomba de protones) en caso de antiagregación. El uso de **terapia fibrinolítica** solo puede considerarse después de corrección completa de la hemostasia con factor de coagulación deficiente.

En pacientes con hemofilia e inhibidor, expertos sugieren que durante la intervención percutánea deberían recibir rFVIIa 90-100 µg/kg cada 3-4 hs por 24 hs, seguido de la misma dosis diaria por 4 semanas; o CCPa 80 UI/Kg cada 12 hs por 24 hs, seguido de la misma dosis diaria por 4 semanas. Baja dosis de AAS, no Clopidogrel. (Nota: los trombolíticos y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa no están recomendados por su alto riesgo de sangrado).

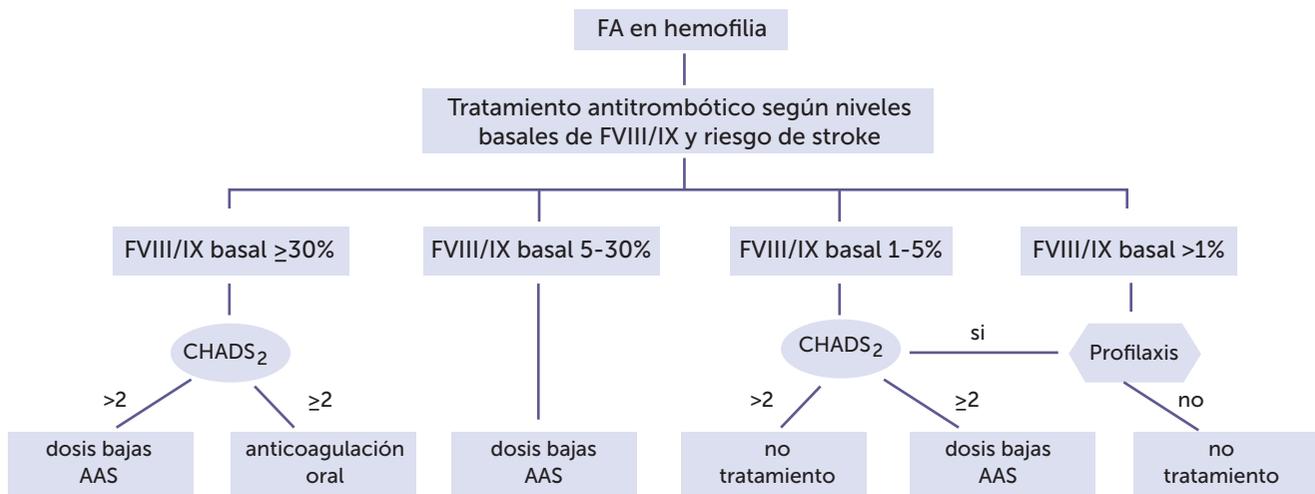
Para **cateterismo diagnóstico**: elevar nivel de FVIII/IX a más de 50% y mantener superior a 30% por 72 hs. Si el acceso es femoral, indicar reposo absoluto por 24 hs, peso inguinal y cierre percutáneo (tener en cuenta que el acceso femoral está asociado a mayor riesgo de hematoma local y retroperitoneal).

Tromboembolismo venoso (TEV): hay evidencia muy limitada en relación al tratamiento del TEV sintomático. La anticoagulación podría llevarse a cabo con tratamiento sustitutivo, con niveles valle altos, y por un período muy corto (1-2 meses). En pacientes con hemofilia sometidos a procedimientos quirúrgicos que tienen un alto riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (por ejemplo, en casos de cirugía ortopédica mayor, cirugía abdominal mayor, cáncer o la inmovilización prolongada después de la cirugía), se recomienda una evaluación del riesgo individual de TEV. Si se indica tromboprolifaxis farmacológica, se sugiere asociar profilaxis con factores.

En pacientes con inhibidor no se recomienda la terapia antitrombótica.

Arteriopatía periférica: para reducir el riesgo de eventos isquémicos periféricos, la terapia antiplaquetaria es utilizada junto con profilaxis con FVIII/IX para mantener nivel 1-5%.

Fibrilación auricular (FA): algoritmo de manejo según niveles basales de FVIII/IX y el riesgo de stroke (CHADS₂: insuficiencia cardíaca, hipertensión, ≥75 años, diabetes, stroke/TIA):



En pacientes con nivel basal de FVIII/FIX <20% con muy alto riesgo de stroke, en quienes se considere anticoagulación oral, los niveles valle deberán ser $\geq 15-30\%$. En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo y con alto riesgo de hemorragias (en quienes la terapia sustitutiva a largo plazo no pueda ser llevada a cabo), se recomienda el cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo. No se recomienda la anticoagulación en pacientes con inhibidor.

Reemplazo valvular: se prefieren las válvulas biológicas (para evitar la necesidad de anticoagulación a largo plazo). HBPM 2 veces por día por 10 días junto con dosis adecuadas de FVIII/FIX. Anticoagulación oral por 3 meses (RIN: 2-3) y niveles FVIII/FIX $\geq 15\%$.

Enfermedad renal: en teoría, la diálisis peritoneal es preferible a la hemodiálisis porque requeriría cobertura con factor sólo en el momento de la inserción del catéter; sin embargo, el procedimiento está asociado con un alto riesgo de infecciones peritoneales, particularmente en pacientes infectados por el VHC y el VIH. En la hemodiálisis con heparina se recomienda una dosis de FVIII/FIX antes y después del procedimiento. En el caso de la hemodiálisis, el acceso venoso central es obligatorio. Antes de la colocación del catéter, los niveles de factor deben ser de 80-100%, luego mantener niveles $>50\%$ durante 72 hs.

Osteoporosis: la artropatía, la pérdida de movimiento articular y la atrofia muscular, conlleva a la inactividad física, lo cual disminuye la densidad mineral ósea. Siempre que la salud de las articulaciones lo permita, se debe fomentar la práctica de la actividad física. También son importantes los suplementos de calcio y vitamina D y puede ser necesario un tratamiento con bifosfonatos (con evaluación odontológica previa), como en la población general. Además, los pacientes con hemofilia pueden presentar más caídas, con mayor riesgo de fracturas.

Neoplasias: El screening, diagnóstico y tratamiento no difieren de la población general. Se deberá indicar terapia de reemplazo en caso de procedimientos invasivos (ej. biopsia). En caso de plaquetopenia ($<30.000/\text{mm}^3$), se sugiere indicar profilaxis con FVIII/FIX. No se recomienda la tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con cáncer y hemofilia. En caso de ser indicada, se sugiere asociar profilaxis con el factor deficitario.

Impacto psicosocial: en los pacientes con hemofilia, las artropatías dolorosas e incapacitantes pueden afectar la calidad de vida y llevar a la pérdida de la independencia, pérdida de días en la escuela o trabajo, limitación para participar en deportes, aislamientos y poca sociabilización, baja autoestima y percepción alterada de la imagen corporal, flexibilidad limitada durante actividad sexual, desafíos en la relaciones personales con pérdida/cambio de roles, jubilación anticipada, impacto económico negativo, entre otros.

El uso de dispositivos de adaptación para la casa o el trabajo y un plan para el manejo del dolor están indicados para mejorar la calidad de vida y mantener la independencia. Los trabajadores sociales, enfermeros especialistas

en hemofilia, médicos, psicólogos son los encargados de brindar apoyo psicosocial de manera activa.

C. Portadoras de hemofilia

Las mujeres familiares de un paciente con hemofilia (madre, hermana, hija) deben realizarse una determinación del nivel de FVIII/FIX, aunque no presenten síntomas de sangrado y preferiblemente a temprana edad, para conocer el riesgo de hemorragia que presentarán ante posibles intervenciones quirúrgicas, exodoncias y/o traumatismos.

El nivel de factor no define la condición de portadora. Solamente el estudio genético podrá hacerlo. En las mujeres con síntomas hemorrágicos se deberá estudiar además, la enfermedad de von Willebrand. Aquellas mujeres con nivel de FVIII o FIX inferior a 50% deberán ser referidas a un centro de hemofilia para consejo genético y si fuera necesario, para indicación de tratamiento. La consulta genética preconcepcional debe ser ofrecida a toda mujer portadora de hemofilia, así como el apoyo psicosocial. Se sugiere que el estudio genético se ofrezca a la mujer cuando su madurez le permita brindar consentimiento y entender el resultado.

Para todo procedimiento invasivo en la mujer, se deberán alcanzar niveles de factor en sangre superiores al 50%. En caso de cirugías mayores, este nivel se deberá mantener durante 7 a 10 días.

Tabla de tratamiento sugerido según las hemorragias y el nivel de FVIII/FIX de la portadora

	FVIII < 5%	FVIII 5-30 %	FVIII >30%	FIX < 30%	FIX >30%
Menorragia	- AF - ACO - FVIII 20 UI/kg	- AF - ACO - DDAVP	- AF - ACO - DDAVP	- AF - ACO -FIX40 UI/kg	- AF - ACO -FIX20 UI/kg
Parto	FVIII 50 UI/kg	FVIII 40 UI/kg	FVIII 30 UI/kg	FIX 80 UI/kg	FIX 50 UI/kg
Sangrado postparto	- AF - FVIII 25 UI/kg	- AF - DDAVP	- AF - DDAVP	- AF -FIX 50 UI/kg	- AF -FIX15 UI/Kg
Cirugía mayor/ trauma severo	FVIII 50 UI/Kg	FVIII 40 UI/kg	DDAVP	FIX 80 UI/kg	FIX 50 UI/kg
Exodoncia/cirugía menor	AF y FVIII 20 UI/kg	AF y DDAVP	- AF - DDAVP	AF y FIX 40 UI/kg	AF
Sangrado menor	FVIII 20 UI/kg	DDAVP	DDAVP	FIX 40 UI/Kg	FIX 20 UI/kg
Sangrado mayor	FVIII 25 UI/kg	DDAVP	DDAVP	FIX 50 UI/Kg	FIX 15 UI/Kg

AF: antifibrinolíticos; DDAVP: desmopresina; ACO: anticonceptivos orales

La *desmopresina* sólo puede utilizarse en portadoras de hemofilia A. Se debe realizar una prueba previa para evaluar la respuesta de la paciente a la medicación (evitar su uso en pre-eclampsia y eclampsia). En las portadoras

para quienes la desmopresina no es efectiva o no se recomienda, se deberán administrar **concentrados de FVIII** (preferiblemente recombinantes) para alcanzar los niveles recomendados.

Los **antifibrinolíticos** (por vía oral) se pueden utilizar en caso de hemorragias de mucosas (nariz, boca, tubo digestivo y menstruaciones abundantes). La terapia hormonal puede ayudar a controlar el sangrado menstrual excesivo (anticonceptivos, dispositivo intrauterino liberador de hormonas, etc.), lo que deberá ser discutido con el ginecólogo.

Embarazo y parto

Idealmente, los niveles de FVIII o FIX deben ser determinados en la mujer antes del embarazo. Luego se deberán realizar determinaciones entre las 28 y 34 semanas de gestación en el caso de hemofilia A, si los niveles basales de FVIII son inferiores al 50%. El FIX no se modifica durante el embarazo, a diferencia del FVIII que se eleva principalmente hacia el final del embarazo.

Para el parto vaginal o cualquier procedimiento invasivo durante el embarazo (biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis, bloqueo regional, etc) los niveles de FVIII/IX deberán ser superiores al 50%. Se deberán mantener niveles de factor >50% durante 3 días post parto vaginal y de 5 a 7 días post cesárea. Tener en cuenta que en el puerperio, el FVIII puede descender a niveles basales (controlar el mismo durante las primeras semanas). Recordar que todo procedimiento invasivo durante el embarazo puede producir hemorragia fetomaterna, por lo que deberá indicarse inmunoglobulina anti-D en las madres RhD negativas.

Si bien la mayoría de los niños de madres portadoras pueden nacer de modo seguro por parto vaginal, se debe evitar el parto instrumental y la cesárea de urgencia. El obstetra debe conciliar con la mujer portadora, el plan de manejo del parto. La cesárea debería ser de elección en caso de que se anticipe un parto complicado.

Las mujeres que cursen un embarazo de feto masculino (sexo determinado por ecografía) deberán entregar al obstetra y neonatólogo las **recomendaciones** escritas por el hematólogo en relación a los niveles de FVIII/FIX de la paciente (y el riesgo de sangrado) como las relacionadas al neonato (considerando que la hemorragia intracraneal y extracraneal son sitios de sangrado de mayor morbimortalidad en los neonatos con hemofilia):

- evitar el uso de fórceps, ventosas, electrodos o muestras de cuero cabelludo

- evitar inyecciones intramusculares (vitamina K administrar vía oral o subcutánea; vacuna hepatitis B por vía subcutánea) y procedimientos quirúrgicos

- obtener sangre de cordón (para dosaje del factor)

- realizar ecografía transcraneal, sobre todo en caso de: parto laborioso, instrumentado, prematuro, cesárea de emergencia, hemorragia extracraneal y signos/síntomas de hemorragia intracraneal.

Se recomienda un manejo activo del tercer estadio del parto (expulsión de la placenta) en mujeres portadoras. Las mujeres con niveles disminuidos de FVIII o FIX tienen más riesgo de hemorragia primaria y secundaria post parto. Las opciones de manejo de la hemorragia post parto son: antifibrinolíticos, DDAVP, terapia hormonal y factores.

● V. Bibliografía

- WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF. *Haemophilia*. 2020; 26(Suppl 6):1-158.
- Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *British Journal of Haematology* 2013;160:153–170.
- Guía de Tratamiento de la Hemofilia. 2º edición. Fundación de la Hemofilia.
- A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology* 2010;149:498–507.
- MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis. February 28, 2016 (document #241).
- Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. Zanon E, Pasca S. *Blood Transfus* 2019;17: 378-84.
- When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered? *Haemophilia* 2011; 17: e849-e857.
- Textbook of hemophilia. Edited by Christine A. Lee, Erik E. Berntorp, W. Keith Hoots. Third edition- Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2013 Jan; 160(2):153-70.
- Consensus review of the treatment of cardiovascular disease in people with hemophilia A and B. Ferraris VA1, Boral LI, Cohen AJ, Smyth SS, White GC 2nd. *Cardiol Rev*. 2015 Mar-Apr; 23(2):53-68.
- The role of previously untreated patient studies in understanding the development of FVIII inhibitors. Carcao M, Re W, Ewenstein B. *Haemophilia*. 2016 Jan;22(1):22-31.
- Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. *Turk J Haematol*. 2019 Aug 2;36(3):141-154.
- Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. *Blood Transfus*. 2020;18(2):143-151.
- Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, Chambost H, Lasne D, Rauch A, Rouillet S, Fontana P, Goudemand J, de Maistre E, Chamouard V, Wibaut B, Albaladejo P, Négrier C. *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):731-737.
- Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. Ljung R., Auerswald G., Benson G., Dolan G., Duffy A., Hermans C., Jiménez-Yuste V., Lambert T., Morfini M., Zupančič-Šalek S., Santagostino E. *Eur J Haematol*. 2019 Feb;102(2):111-122.
- Inhibitors: A Need for Eradication? Santagostino E, Young G, Escuriola Ettingshausen C, Jiménez-Yuste V, Carcao M. *Acta Haematol*. 2019;141(3):151-155.
- The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. Carcao

M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B, Bátorová A, Haya S, Young G; Future of Immunotolerance Treatment Group. Haemophilia. 2019 Jul;25(4):676-684.

- Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Haemophilia. 2019 Sep;25(5):789-796.

- Symptomatic carriers of hemophilia. World Federation of Hemophilia. Mauser-Bunschoten E.2008. Nro 46

- MASAC. Recommendation regarding for perinatal management of women with bleeding disorders and carriers of hemophilia A y B. 2017.(document #251)

- How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. Martin K, Key N. Blood 2016;128 (2):178–184.



FUNDACIÓN DE LA HEMOFILIA Soler 3485,
CABA. Buenos Aires, Argentina
Tel: 11-49631755 / 0800-555-4366 (HEMO)
www.hemofilia.org.ar
info@hemofilia.org.ar

Este material puede ser impreso o fotocopiado sólo con fines educativos