

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

Guía Clínica

Hemofilia

SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL
2010

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica HEMOFILIA.
SANTIAGO: Minsal, 2010.

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

ISBN:

Fecha de publicación: Mayo, 2010

ÍNDICE

Recomendaciones Clave	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud	8
1.2 Alcance de la guía	9
a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía	9
b. Usuarios a los que está dirigida la guía.....	9
1.3 Declaración de intención.....	10
2. OBJETIVOS	11
3. RECOMENDACIONES	12
3.1 Sospecha diagnóstica	12
3.1.1 Paciente de cualquier edad con hemorragias espontáneas o desproporcionadas al evento traumático.....	12
3.1.2 Paciente embarazada portadora de hemofilia o con antecedente familiar por línea materna de hemofilia (sospecha de portadora)	13
3.2 Confirmación diagnóstica.....	14
3.3 Tratamiento.....	16
A. Profilaxis.....	16
1. Profilaxis Primaria:	17
2. Profilaxis secundaria:.....	18
3. Profilaxis escalonada vs convencional	19
B. Hemorragia grave con riesgo vital	19
C. Hemorragias graves sin riesgo vital	22
1. Hemartrosis.....	22
a) Hemartrosis Aguda Inicial	22
b) Hemartrosis Aguda Establecida con más de dos horas de evolución.....	23
c) Tratamiento de la primera Hemartrosis:.....	24
d) Hemartrosis Recidivante	25
e) Tratamiento de una Articulación Diana y/o Sinovitis Crónica	25
2. Hematomas Musculares	28
a) Hematoma Agudo Inicial	28
b) Hematoma Establecido	28
c) Hematoma del Psoas	28
d) Pseudotumor Hemofílico	30
3. Hematurias.....	31
a) Hematuria Alta.....	31
b) Hematuria Baja.....	31
1. Equimosis	32
2. Epistaxis	32
3.4 Diagnóstico y Tratamiento de Inhibidores	32
3.5 Kinesiterapia y rehabilitación	36

3.6 Situaciones especiales	40
A. Odontología y Máxilo Facial	40
B. Cirugías	41
C. Manejo Ginecoobstétrico de Madres y Hermanas Portadoras o Probables Portadoras de Hemofilia	42
3.7 Inmunizaciones en Hemofilia	43
4. DESARROLLO DE LA GUÍA.....	45
4.1 Grupo de trabajo	45
4.2 Declaración de conflictos de interés	46
4.3 Revisión sistemática de la literatura	46
4.4 Formulación de las recomendaciones	46
4.5 Validación de la guía.....	46
4.6 Vigencia y actualización de la guía.....	46
ANEXO 1. Definiciones	47
ANEXO 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación	48
ANEXO 3. Terapia de Reemplazo	49
1. Concentrados Liofilizados de Factores de Coagulación (Factor antihemofílico, FAH)	49
2. Crioprecipitado.....	49
3. Plasma Fresco Congelado	50
ANEXO 4. Terapia Alternativa.....	51
1. Desmopresina (DDAVP).....	51
ANEXO 5. Terapias Coadyuvantes.....	53
1. Antifibrinolíticos.....	53
2. Sellantes de Fibrina	53
3. Analgesia para el Manejo del Dolor Agudo	54
4. Glusosamina	54
ANEXO 6. Accesos Venosos	55
ANEXO 7. Glosario de Términos	56
Referencias Seleccionadas	57

Flujogramas de manejo del paciente con Hemofilia

Figura 1. DIAGRAMA DE FLUJO PARA TRATAMIENTO DE HEMOFILIA

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

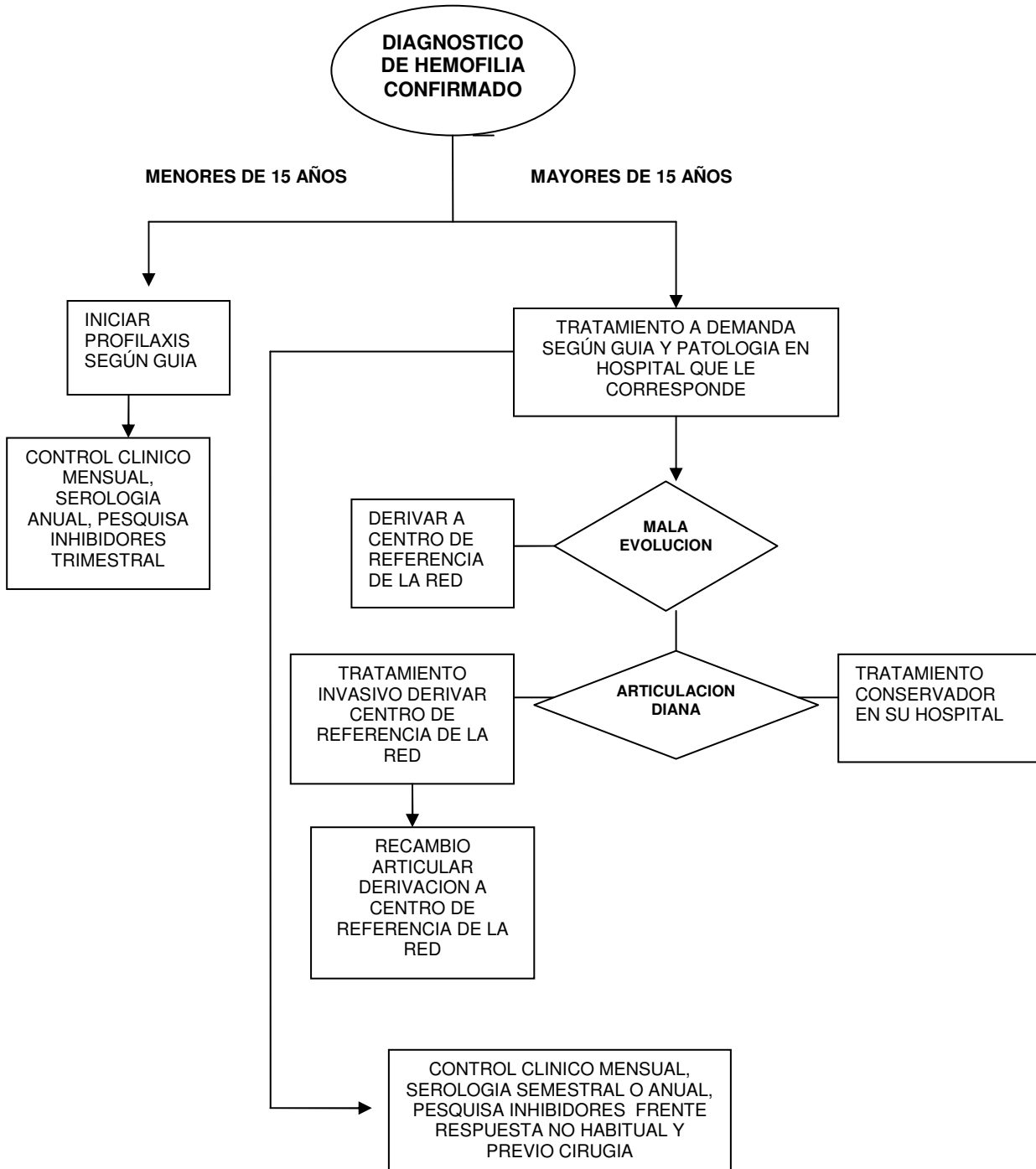
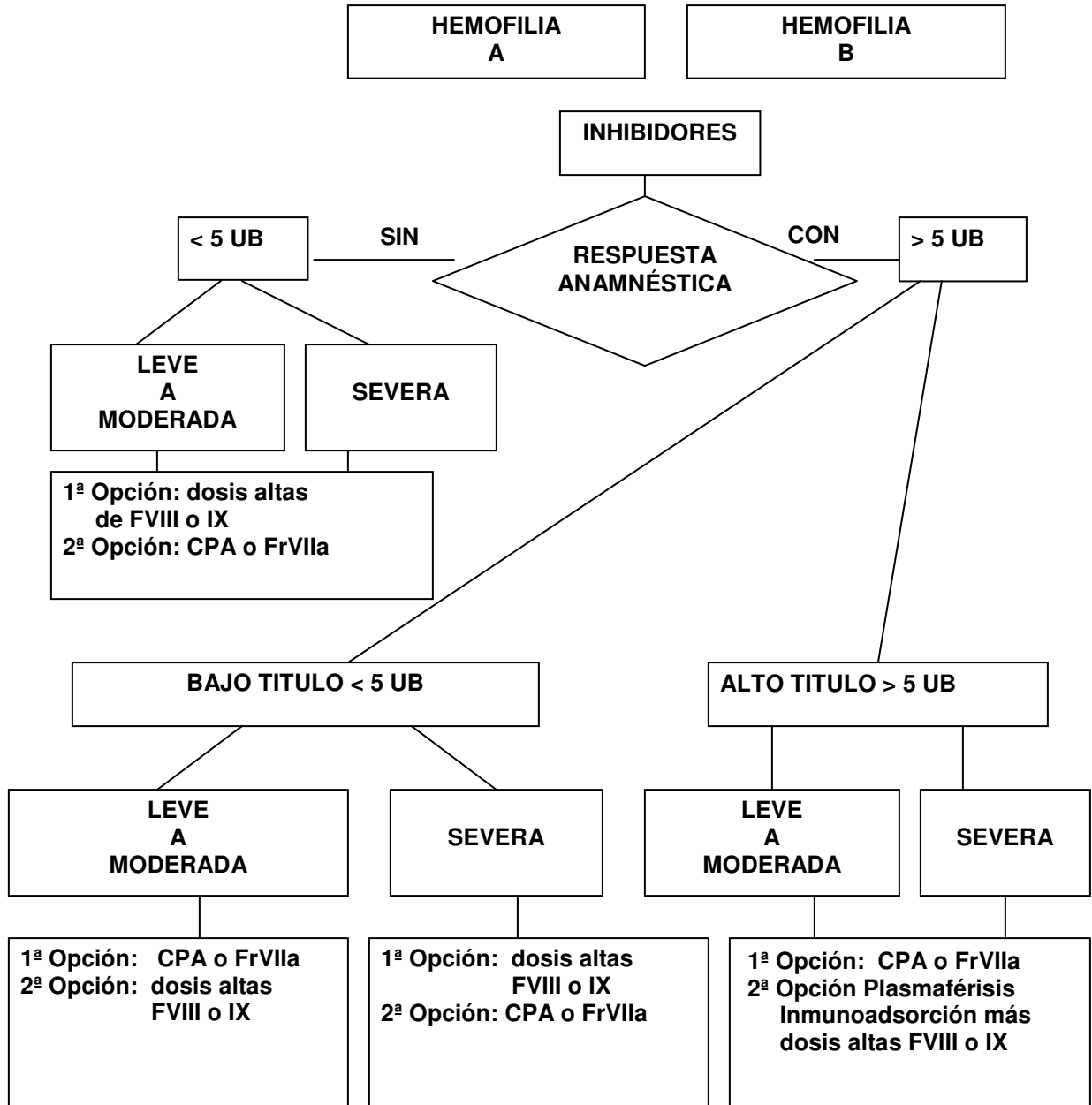


Figura 2. ALGORITMO TRATAMIENTO



Recomendaciones Clave

Recomendaciones	Grado de la Recomendación
La enfermedad debe sospecharse en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia.	A
En los pacientes que debutan con hemorragias de riesgo vital debe iniciarse terapia de reemplazo inmediatamente y luego procedimiento diagnóstico o traslado a centro de mayor complejidad.	C
El diagnóstico de hemofilia se confirma a través de la cuantificación de factor VIII y IX.	A
En el tratamiento de la hemofilia utilizar liofilizados de Factor VIII o IX según corresponda a la clasificación de la enfermedad.	A
En formas leves de hemofilia A, la desmopresina es una terapia alternativa al tratamiento de reemplazo.	C
El manejo multidisciplinario de los pacientes y su familia es fundamental y está relacionado en forma directa con su calidad de vida y nivel de salud.	A
El grupo multidisciplinario debe ser dirigido preferentemente por un hematólogo pediátrico o de adultos con entrenamiento específico.	C
La profilaxis primaria está indicada en personas con hemofilia grave, con consentimiento de los padres. Se instaura antes del inicio del daño articular y se debe mantener a lo menos hasta los 15 años de edad.	A
Para evitar la aparición de una articulación diana, la reducción de la hipertrofia sinovial es la clave para prevenir hemorragias intraarticulares recurrentes.	C
En hematurias altas los agentes antifibrinolíticos están contraindicados por riesgo de obstrucción ureteral.	C
Las hemorragias no graves habitualmente pueden tratarse con medidas locales y agentes antifibrinolíticos	C
Los <i>inhibidores de bajo título</i> responden con dosis más alta del factor deficitario, y los de <i>alto título</i> deben tratarse con concentrado de factor VII recombinante y/o complejo protrombínico activado.	C
Incorporar al paciente a un programa de tratamiento kinésico adecuado a cada etapa de su enfermedad, que incluya controles y medidas preventivas, intervenciones curativas, y tratamiento rehabilitador.	C
Realizar estudio de inhibidores previo a cualquier cirugía y la monitorización del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía.	C

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

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

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

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

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

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

TABLA 1. Clasificación según Nivel de Factor Anti Hemofílico

Clasificación	Nivel de factor %	Manifestación Clínica
Grave	< 1	Hemorragia espontánea de articulaciones y músculos
Moderada	1 a 5	Hemorragia espontánea ocasional. Sangrado severo con trauma o cirugía
Leve	6 a 40	Hemorragia severa con trauma o cirugía mayor.

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

Los pacientes hemofílicos con niveles de Factor VIII y IX por encima del 1% raramente presentan artropatía grave. A partir de esta observación se inició el concepto de “terapia profiláctica”, que busca mantener niveles de Factor VIII > 1% con una infusión intermitente del Factor deficitario. La instalación de este tipo de tratamiento en los países desarrollados ha logrado mejorar el estado articular y la invalidez secundaria en los pacientes hemofílicos severos, traduciéndose en una mejoría de la calidad de vida de ellos y sus familias⁶⁻¹⁰.

La mejora del tratamiento y el aumento de la expectativa de vida de los hemofílicos se vieron frenados durante los años 1982-86, por la trasmisión del virus del SIDA a través de los concentrados de Factor derivados de plasma. A partir de esto se mejoró el tratamiento

de inactivación viral para los productos derivados plasmáticos. Con estos métodos, la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas es baja para la mayoría de los virus conocidos¹¹. La tendencia es a buscar un máximo de bioseguridad en los concentrados plasmáticos, llegando a productos de última generación recombinantes y libres de albúmina.

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

La causa de esta complicación aún no está clara, pero se han descrito algunos factores relacionados, así como protocolos de tratamiento en situaciones agudas y de desensibilización.

Por último, el desarrollo de la genética ha permitido caracterizar la alteración genética específica en cada paciente hemofílico y con ello detectar en forma fehaciente las mujeres portadoras de hemofilia que pueden ser sintomáticas, requerir cuidados especiales durante el embarazo y parto, o bien ante cirugía o trauma^{14,15}.

a) Magnitud del problema en Chile

En Chile existen 32 centros de atención que tratan a un total aproximado de 1200 personas con hemofilia. Este dato se refiere solamente a los pacientes que han consultado por problemas agudos y requieren tratamiento de sustitución. Se desconoce la prevalencia de pacientes leves o moderados poco sintomáticos, que en situaciones especiales (cirugía o trauma) podrían tener complicaciones graves si no se efectúa un tratamiento adecuado. La mayoría de estos pacientes se encuentran en el Región Metropolitana (56%).

1.2 Alcance de la guía

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

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

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

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

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos
- Médicos pediatras
- Médicos internistas

Profesionales que componen equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes hemofílicos:

- Médicos traumatólogos

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

1.3 Declaración de intención

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

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

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

2. OBJETIVOS

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

En este contexto, sus objetivos son:

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

Esta versión de la Guía actualiza la Guía 2007 e incorpora los siguientes temas:

- Manejo de inhibidores
- Inmunotolerancia
- Rehabilitación
- Manejo máxilofacial
- Ortopedia y traumatología
- Manejo de portadoras

En el tratamiento, se incorporan nuevas alternativas farmacológicas: desmopresina (DDAVP), (**Anexo 4**), factores recombinantes (**Anexo 3**), sellante de fibrina (**Anexo 5**) y se elimina el uso de plasma y crioprecipitado.

En el capítulo de hemartrosis se modificaron algunos criterios de tratamiento.

3. RECOMENDACIONES

3.1 Sospecha diagnóstica

- ¿Cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad?*
- ¿Cuáles son los criterios clínicos de sospecha diagnóstica?*
- ¿Cuáles son los escenarios principales en la etapa de sospecha?*
- ¿Cuál debe ser el manejo inicial del paciente con sospecha por un evento hemorrágico?*
- ¿Quién debe realizarlo?*
- ¿Qué exámenes deben realizarse?*
- ¿Qué intervenciones están recomendadas en esta etapa?*
- ¿Qué intervenciones no están recomendadas en esta etapa?*
- ¿Cuándo debe ser derivado el paciente?*
- ¿Dónde debe ser derivado el paciente?*
- ¿Cuál es el manejo recomendado en la paciente embarazada portadora o con sospecha de portadora antes del parto?*
- ¿Cuál es el manejo del RN inmediato en estas pacientes?*

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

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

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

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

Escenarios de sospecha

3.1.1 Paciente de cualquier edad con hemorragias espontáneas o desproporcionadas al evento traumático.

Inicialmente el manejo de estos pacientes es realizado por el médico no especialista.

Exámenes recomendados:

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), TP, hemograma con recuento de plaquetas.

Si el TTPA y/o el TP es prolongado con hemograma normal en paciente sintomático, se plantea la sospecha de un déficit de coagulación congénito.

La decisión de hospitalizar al enfermo dependerá de la gravedad del cuadro. En general, las hemartrosis y hematomas de baja cuantía no requieren hospitalización.

Se recomienda el uso de antifibrinolíticos en sangrados de mucosa oral, nasal y digestiva.

El uso de plasma está reservado para aquellas situaciones de sangrado grave en un paciente con alta sospecha de hemofilia aún no clasificada sólo si no se dispone de liofilizado de factor VIII y IX para tratar inicialmente con ambos productos.

Antes de iniciar tratamiento tomar una muestra de sangre en tubo citrato centrifugar y congelar el plasma a -70 °C para el estudio inicial del caso.

Intervenciones no recomendadas:

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

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

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

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

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

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

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

La vía del parto debe decidirse por criterios obstétricos y no por criterios hematológicos, teniendo presente que deben evitarse los fórceps en especial los

medios y altos como también evitar los partos prolongados así como el uso de *vacuum*. Uso de electrodos en el cuero cabelludo del niño así como cualquier otra instrumentalización.

Manejo del RN inmediato

- Muestra de cordón tomada de la porción ligada al niño: tubo con citrato, centrifugar y congelar el plasma a -70°C. Enviar a estudio inicial del caso en centro de referencia nacional para diagnóstico de coagulopatías congénitas (red pública), u otro centro calificado.
- Se hace más difícil el diagnóstico de hemofilia B, o deficiencia del Factor IX, porque el recién nacido normal tiene bajos niveles de actividad de coagulación de todos los factores dependientes de vitamina K. Estos niveles se pueden mantener bajos hasta los 6 a 9 meses de edad.
- Se deben evitar las punciones intramusculares y venosas en los RN afectados de hemofilia o si se desconoce su estatus de coagulación. La vitamina K debe ser administrada por vía oral y las inmunizaciones deben ser colocadas por vía SC. La circuncisión debe ser postergada hasta que se conozca claramente el diagnóstico del RN y se pueda preparar para el procedimiento por el hematólogo.
- Se debe realizar TAC/ultrasonido craneal en todos los RN con sospecha de hemofilia que hayan tenido parto prematuro o traumático (forceps o trabajo de parto prolongado y laborioso), o si hay signos clínicos sugerentes de HIC. (Ver Manejo HIC).
- El manejo posterior dependerá del resultado del estudio.

3.2 Confirmación diagnóstica

¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica?

¿Quién debe realizarla?

¿Qué exámenes deben realizarse?

¿Dónde deben realizarse?

¿Cuáles son las indicaciones para el estudio de los familiares del paciente?

El diagnóstico de hemofilia debe basarse en una anamnesis exhaustiva, asociada necesariamente a exámenes de laboratorio generales y específicos.

- Un 30% de los enfermos no presentan antecedentes familiares conocidos.
- Antecedente de hemorragia exagerado ya sea interno o externo, desproporcionado a la magnitud del trauma que lo generó.
- Hemartrosis, es el evento más frecuente y, representa el 65% a 80% de todas las hemorragias en el paciente hemofílico.
- Hematomas y equimosis de diversa cuantía, no siempre relacionado con traumas.
- Hematuria sin diagnóstico asociado evidente. Es frecuente que una persona con hemofilia a partir de la edad escolar presente por lo menos un episodio al año de hematuria silenciosa. En la gran mayoría de los casos se considera "espontánea" sin poder demostrar origen evidente.
- La confirmación diagnóstica de hemofilia es responsabilidad del hematólogo.

Exámenes a realizar:

1. TTPK o TTPA.
Puede ser normal o prolongado en hemofilia A y B leves.
Un TTPK prolongado se observa también en portadoras de hemofilia, Enfermedad de von Willebrand, déficit de otros factores de coagulación de la vía intrínseca y común, presencia de un inhibidor que incluye el anticoagulante lúpico.
Existen otras condiciones que alteran este examen y que pueden llevar a una sospecha diagnóstica equivocada, como es el manejo inadecuado de la muestra de sangre en la fase pre, intra y post analítica que resulta falso positivo y que debe descartarse.
2. Tiempo de protrombina (es normal).
3. Cuantificación de Factor VIII y IX es la prueba que permite diagnóstico de confirmación.
4. El tiempo de sangría es normal. NO se debe realizar tiempo de sangría de IVY o de Ducke si existe clínica sugerente de hemofilia, púrpura, trombocitopenia o durante un proceso hemorrágico.
5. Hemograma con recuento de plaquetas.
6. Exámenes de laboratorio para identificar otras coagulopatías: deben ser solicitados por médico hematólogo especialista.

Los exámenes deben realizarse en el centro de referencia nacional para diagnóstico de coagulopatías congénitas (red pública), u otro centro calificado.

Lo óptimo es que el paciente se tome las muestras de sangre en el laboratorio dónde se realizará el estudio, para asegurar la exactitud del resultado.

Si esto no fuera posible por las malas condiciones del paciente, o en caso de solicitar determinación a partir de sangre de cordón, se debe proceder tomar la muestra en tubo con citrato y centrifugar la muestra como se realiza para cualquier examen de coagulación. Se extrae el plasma y se congela inmediatamente a -30°C o menos. El transporte a Santiago se debe realizar cuando se cuente con las mejores condiciones para no romper con la cadena de frío estipulada en las temperaturas previamente señaladas.

Si existen dudas en el tema comunicarse con el Laboratorio de Referencia Nacional.

Se recomienda además estudiar a los hermanos, primos y tíos por línea materna, especialmente cuando la hemofilia es leve (porque puede cursar en forma asintomática).

La pesquisa de portadoras es un trabajo importante a realizar. Se recomienda realizar al menos un estudio genealógico de la familia de los pacientes con hemofilia, para identificar a las portadoras obligadas y a las posibles portadoras. Estas deben ser controladas por un equipo multidisciplinario durante el embarazo y el parto.

3.3 Tratamiento

- ¿Cómo debe organizarse la red de prestadores para la atención del paciente hemofílico?*
- ¿Cuáles son las consideraciones generales para la atención de la persona con hemofilia en unidades de emergencia?*
- ¿Que intervenciones han demostrado ser efectivas en estos pacientes?*
- ¿Cuál debe ser el tratamiento profiláctico en estos pacientes?*
- ¿Qué otras medidas generales de prevención son recomendables?*
- ¿Cuál debe ser el manejo de las hemorragias graves con riesgo vital?*
- ¿Cuál debe ser el manejo de las hemorragias graves sin riesgo vital?*
- ¿Cuál debe ser el manejo de las hemorragias no graves?*

Recomendaciones

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

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

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

Tratamiento domiciliario: una serie de casos describe que el tratamiento domiciliario no se asocia a efectos adversos serios y es ampliamente aceptado por los pacientes¹⁷. Este modelo de atención es ampliamente aceptado en el mundo, existiendo consenso de que mejora la calidad de vida de los pacientes y que permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular.

A. Profilaxis

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

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

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

1. Profilaxis Primaria:

Terapia a largo plazo continua antes del inicio del daño articular.

Una revisión sistemática Cochrane identificó un sólo ensayo aleatorizado que comparó profilaxis vs placebo, el cual demostró una disminución significativa en la frecuencia de hemartrosis con la profilaxis.¹ Resultados preliminares de un ensayo que comparó profilaxis primaria vs tratamiento a demanda son favorables a la profilaxis². Múltiples estudios de cohorte son consistentes con estos hallazgos, y respaldan la efectividad de la profilaxis primaria para disminuir la incidencia de eventos hemorrágicos y pronóstico de la artropatía, respecto del tratamiento a demanda precoz^{3, 4, 5, 6, 7, 8}.

Criterio de inicio: estudios de cohorte han demostrado que el inicio de la profilaxis debe realizarse antes de los 3 años de edad o como máximo después de ocurrida la primera hemartrosis^{9, 10, 11, 12}.

Profilaxis individualizada y escalonada: series de casos 13, 14 sugieren que estas modalidades de tratamiento son factibles y previenen el daño articular, aunque no se han realizado ensayos clínicos comparándolos con tratamiento intensivo.

Descontinuación de la profilaxis: un estudio de cohorte 15 sugiere que no hay diferencia significativa en interrumpir la profilaxis permanentemente (a contar de los 20 años), temporalmente y no interrumpirla, en términos de puntaje clínico, radiológico y frecuencia de sangrado articular.

Se debe mantener a lo menos hasta los 15 años de edad. Previo al inicio se solicitará consentimiento informado de los padres.

Criterios de inclusión:

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

Criterios de exclusión:

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

El esquema a utilizar será con las siguientes dosis:

- Hemofilia A: 15-20 U/Kg/dosis
- Hemofilia B: 20-30 U/Kg/dosis

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

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

No se ha llegado a un consenso en cuanto al tiempo en que se deberá dar fin a la profilaxis primaria. Faltan estudios que puedan avalar una edad concreta. En la gran mayoría de las publicaciones aparecen porcentajes no despreciables de pacientes que descontinúan definitivamente o transitoriamente la profilaxis lo que hace aún más difícil la decisión de elegir el periodo del término de ésta. Por otro lado estos pacientes que han descontinuado la profilaxis son aquellos que han tenido una frecuencia menor de sangrado lo que los ha llevado tomar esa conducta. Una vez más es importante señalar que los registros afirman que existe una variación fenotípica entre los pacientes con hemofilia grave lo que debe ser considerado en el momento de decidir la suspensión de la profilaxis. Hasta ahora se sabe que **el único predictor de bajos requerimientos de tratamiento e incidencia de artropatía después de los veinte años es el inicio precoz de la profilaxis.**

2. Profilaxis secundaria:

Se realizará a todo paciente que no entre en el grupo anterior, en el cual ya existe daño articular.

Series de casos sugieren que la profilaxis secundaria, si bien no revierte el daño articular, puede mejorar el curso de la enfermedad¹⁶.

Las dosis son las mismas. La diferencia es que se utilizan **por periodos cortos de 6 a 8 semanas:**

Criterios de inclusión:

- 1) Tratamiento de la sinovitis en articulación sana previamente.
- 2) Detener o disminuir sangrado para detener progresión de destrucción articular (articulación diana) y permitir rehabilitación física intensiva. El objetivo es mejorar su musculatura, postura y evitar recidivas de sangrado. Además evita restricción de actividad, mejora nivel de salud.
- 3) Para mejorar estado de articulación y musculatura en espera se una sinovectomía química o quirúrgica u otra cirugía de la articulación.

Criterios de exclusión:

- 1) Presencia de inhibidores
- 2) Negativa del paciente

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

3. Profilaxis escalonada vs convencional

No existen estudios con controles contemporáneos que hayan comparado el uso de profilaxis escalonada con terapia a base de dosis totales. Estudios con controles históricos sugieren que el uso de la terapia escalonada ofrece similares beneficios con menor utilización de liofilizado y menores requerimientos en cuanto a accesos vasculares.

B. Hemorragia grave con riesgo vital

1. Sistema Nervioso Central

El trauma encéfalocraneano de cualquier intensidad es el más grave debido a que es el responsable del 70% de las muertes. Puede manifestarse desde una simple cefalea, convulsiones, hasta severo compromiso de conciencia. No siempre está el antecedente de trauma, especialmente en los niños.

Debe iniciarse la terapia de reemplazo **inmediatamente**.

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

Terapia de reemplazo:

Dosis de ataque

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

Intervalo de administración

- Hemofilia tipo A: cada 8 horas y por un período mínimo de 24 horas, luego puede distanciarse la dosis a cada 12 horas, manteniendo un nivel mínimo de Factor de 50% los días siguientes, pudiendo bajar la dosis a una diaria con un nivel de factor plasmático de 30%, según evolución clínica y de imágenes.
- Hemofilia tipo B: cada 12 horas y por un período mínimo de 24 horas, luego pueden distanciarse la dosis cada 24 horas manteniendo un nivel mínimo de Factor de 50% los primeros días, y según evolución continuar con niveles plasmáticos de 30%.

Tiempo de administración

La terapia de reemplazo con factores antihemofílicos son a lo menos quince días. Los puntos de sutura se retirarán (si los hay) entre los días doce o trece.

Criterio de mantención y alta

Hasta presentar completa mejoría clínica con estudio de imágenes que muestre franca disminución del proceso hemorrágico. Cicatrización de la herida quirúrgica (cuando procede).

Terapia asociada:

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

Criterio de derivación a centro especializado

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

2. Hemorragia Digestiva

Consideraciones generales

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

El manejo de las hemorragias digestivas es similar a personas sin hemofilia. Sin embargo, la diferencia la hace la necesidad de instaurar antes de cualquier procedimiento diagnóstico o de traslado a centro de mayor complejidad el inicio de la terapia de reemplazo y coadyuvante.

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

Terapia de reemplazo:

Dosis de ataque

Elevar factor a 60 % para hemofilia A y Hemofilia B, administrarla en cuanto llegue el enfermo al centro asistencial, previo a cualquier procedimiento.

Dosis de mantención

- 50% para hemofilia A y 30% hemofilia B.
- Establecer intervalos de administración cada 8 horas para hemofilia A y cada 12 horas para hemofilia B, midiendo niveles para optimizar tratamiento, según disponibilidad.

Tiempo de administración

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

Criterio de mantención y alta

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

Terapia asociada

Ácido tranexámico en dosis de 30 - 50 mg/kg/d.

Criterio de derivación a centro especializado

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

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

La localización estratégica de la garganta, cuello, mucosa oral, lengua y amígdalas hace que los hematomas aún los de pequeña cuantía tengan mucha sintomatología.

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

Terapia de reemplazo:

Dosis de ataque

Elevar Factor inmediatamente a 60%.

Dosis de mantención

Mantener nivel alrededor de 40% para hemofilia tipo A y tipo B.

Tiempo de administración

Mantener estos niveles durante un mínimo de quince días.

Intervalo de administración

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

Criterio de mantención y alta

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

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

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

C. Hemorragias graves sin riesgo vital

1. Hemartrosis

Consideraciones generales

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

Los esfuerzos terapéuticos antiálgicos en las hemartrosis deben abordarse por un equipo multidisciplinario conocedor del tema para evitar que la articulación comprometida no continúe dañándose y afecte a otras.

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

TABLA Nº 2. Clasificación de la Artropatía Hemofílica:

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

a) Hemartrosis Aguda Inicial

Definición: Con menos de dos horas de evolución.

Terapia de reemplazo:

Dosis de ataque

Aumentar Factor a 30 - 40 % (15 a 20 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30 a 40 UI/kg dosis en hemofilia B) administrada tan pronto se detecte cualquiera de las molestias descritas, idealmente en su domicilio o apenas llegue al centro asistencial.

Dosis de mantención

Evaluar al día siguiente. Si la administración de Factor es precoz, la hemartrosis puede resolverse sin necesidad de más aporte. Lo habitual es que se requiera tratamiento por 3 a 5 días. El tratamiento debe prolongarse hasta resolución total de la hemartrosis.

Terapia asociada

- Frío local intermitente, las primeras 24 horas.
- Reposo las primeras 24 horas, si se considera necesario dependiendo de personalidad y actividad del paciente dejar con valva de inmovilización, luego cuando corresponda, reiniciar profilaxis y ejercicios supervisados.

b) Hemartrosis Aguda Establecida con más de dos horas de evolución.

Terapia de reemplazo:

Dosis de ataque: Aumentar el Factor a 30-40% .

Hemofilia A: Dosis: 15 a 20 UI/ kg/día.

Hemofilia B: Dosis: 30 a 40 UI/kg/día.

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

Mantener la dosis diaria para alcanzar un nivel mínimo de 20% por 3 a 5 días.

Criterio de alta

Resuelto el episodio, idealmente evaluar con control ecográfico.

Terapia asociada

- Frío local intermitente las primeras 24 horas.
- Analgesia:
 - Paracetamol (dosis según edad y peso).
 - Clonixinato de lisina.
 - Tramadol.
 - Inhibidores de la COX-2
 - No se recomienda el uso de opiáceos.
- Inmovilización transitoria por un máximo de 48 horas, con valva articulada para permitir lo más luego posible el inicio de la movilización.
- Inicio de ejercicios isométricos supervisados “idealmente por kinesiólogo” en cuanto desaparece el dolor en la extremidad inferior. En extremidades superiores iniciar el ejercicio después de 4 días.
- Punción evacuadora es utilizada frecuentemente en los pacientes pediátricos en articulaciones que están a tensión y muy dolorosas con el objeto de disminuir el daño provocado por la persistencia de contenido hemático y para tratar el dolor. Una vez aspirado el contenido se puede inyectar dexametasona 40 mg, o betametasona 4 mg por una vez. Este procedimiento debe ser realizado por profesional médico especializado, respetando todas las precauciones de asepsia.

Corticoides intra-articulares: si bien existen series de casos publicadas^{19 20}
²¹ sobre su uso en sinovitis crónica, posterior a vaciamiento articular, y en

sinovertesis química y radioisotópica, no se han realizado ensayos controlados que hayan demostrado su efectividad. Los expertos sugieren que pueden producir alivio sintomático en algunos casos.

Corticoides orales: no se identificó estudios controlados que hayan evaluado la efectividad de esta terapia.

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

Criterio de derivación a centro especializado, habitualmente no es necesario.

Si no hay resolución de la hemartrosis en el plazo esperado puede ser derivado a centro de referencia.

c) Tratamiento de la primera Hemartrosis:

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

Terapia de reemplazo:

Dosis de ataque: Aumentar el factor a 30-40% .

Hemofilia A: Dosis: 15 a 20 UI/ Kg/día.

Hemofilia B: Dosis: 30 a 40 UI/Kg/día.

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

Dosis de mantención: Continuar con dosis diaria manteniendo un nivel mínimo de 20% de factor, por una semana. Control ecográfico articular para certificar ausencia de hemartrosis, antes de suspender el tratamiento.

Criterio de alta

Ausencia de hemartrosis.

Terapia asociada

- Frío local intermitente las primeras 24 horas.
- Corticoides orales o EV: No existe evidencia que apoye su efectividad, son una opción para producir alivio sintomático.
- Punción evacuadora obligatoria.
- Analgesia: Paracetamol.
- Inmovilización transitoria, mínimo 24 horas, para protección y prevención.
- Inicio precoz de ejercicios, sin carga, desde las 24 horas, supervisados para potenciar musculatura.

d) Hemartrosis Recidivante

Se refiere al sangrado ocurrido en una misma articulación en forma repetida, al menos tres hemartrosis en un periodo de seis meses (articulación diana).

El personal médico como el enfermo y su familia deben conocer la importancia de realizar un tratamiento intensivo y oportuno para una adecuada rehabilitación y así cortar el ciclo sangrado-sinovitis-sangrado que caracteriza a la articulación diana.

Dosis de ataque: Aumentar el factor a 30-40% .

Hemofilia A: Dosis: 15 a 20 UI/ Kg/día.

Hemofilia B: Dosis: 30 a 40 UI/Kg/día.

Administrar el factor deficiente en forma inmediata a su llegada al centro asistencial y/o usar dosis de emergencia domiciliaria.

Dosis de mantención:

- Continuar con dosis diaria de factor para mantener un nivel mínimo de 20%, por una semana.
- Control ecográfico articular para certificar ausencia de hemartrosis, antes de suspender el tratamiento.
- Evaluar necesidad de profilaxis secundaria.

Terapia Asociada

- Inmovilización de extremidad con valva de material liviano hasta resolución del dolor.
- Kinesioterapia: Iniciar a las 24 horas un programa individualizado y profilaxis secundaria.
- Glucosamina:
 - Dosis niños: 500 mg/día
 - Adolescentes: 1 g/día
 - Adultos: 1-1,5 g/día

e) Tratamiento de una Articulación Diana y/o Sinovitis Crónica

La hemartrosis recurrente es causa de sinovitis crónica. Si esta no se trata o controla, irremediablemente llevará a la artropatía hemofílica, lo que a su vez produce discapacidad.

La sinovial hiperplásica es más susceptible al sangrado estableciéndose el círculo vicioso que ya se menciono de hemartrosis- sinovitis-hemartrosis.

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

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

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

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

Alternativas de tratamiento:

- Conservador
- No Conservador:
 - Sinoviortésis
 - Sinovectomía quirúrgica.

Tratamiento Conservador:

- Profilaxis secundaria durante 6 semanas.
- Analgesia si es necesaria.
- Uso de férula, en niño hiperactivo para evitar la flexión durante la primera semana. Considerar uso de férula controladora de flexión en 15°. Esta se liberará cuando el déficit de extensión llegue a 30°.
- Ejercicios isométricos (sin carga), desde la segunda semana en forma progresiva; continuar con ejercicios activos asistidos y fisioterapia.

Evolución:

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

6ta semana:

- Si la sinovitis no mejora en más de un 50%, pasar a tratamiento no conservador.
- Si la sinovitis mejoró en más de un 50%, continuar con rehabilitación y profilaxis por seis semanas más.

12va semana:

- Si no hay mejoría pasar a tratamiento no conservador.
- El tratamiento conservador sólo se continuará si no se cuenta con el tratamiento de elección que es la sinoviortésis.

Tratamiento No Conservador:

Sinoviortesis

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

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

Los radioisótopos usados son aquellos que emiten esencialmente radiación β pura, de vida media corta para disminuir la reacción inflamatoria secundaria y

un tamaño lo suficientemente grande para no difundir a tejidos adyacentes. La solución inyectada debe ser coloidal asegurando una distribución homogénea en el espacio articular.

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

Indicaciones

- Articulación diana en que se ha confirmado una hipertrofia sinovial y que ha fracasado tratamiento conservador.
- Es discutible realizarla si existe tabicación porque dificulta la difusión del material radioactivo.
- No se recomienda en artropatía avanzada con anquilosis.

Requisitos del centro de medicina nuclear

- Realizar en centro de medicina nuclear autorizado.
- Contar con especialista entrenado en medicina nuclear, quien será el que dosifique el radioisótopo y personal entrenado en punción articular en paciente con hemofilia.
- Disponer de equipo de imagen que asegure la correcta posición de la aguja por la cual se administrará el fármaco.

Procedimiento

1. Administración de Factor deficitario antes del procedimiento en dosis suficiente para asegura una buena hemostasia.
2. Infiltración con anestesia local de piel, celular subcutáneo, cápsula articular y sinovio.
3. Evacuación del contenido articular, lavado articular si es necesario.
4. Asegurar bajo pantalla, una ubicación correcta de la aguja con la que se inyectará el radisótopo.
5. Posterior a la administración del radioisótopo sin cambiar de aguja se inyectara corticoide para uso intraarticular.
6. Inmovilización por 48 horas, sin cargar articulación en su domicilio.
7. Iniciar rehabilitación a las 24 horas con ejercicios isométricos inicialmente y luego según su pauta kinésica.
8. Administrar nueva dosis de Factor deficitario a las 24 y 48 horas en su domicilio, según indicación del hematólogo. La frecuencia de administración se ajusta a la situación clínica del paciente, así como también el uso de profilaxis posterior al procedimiento.
9. Control con hematólogo y/o traumatólogo a las 48 horas y luego mensualmente.

Sinovectomía quirúrgica

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

2. Hematomas Musculares

Es la segunda causa de consulta, el primer episodio mal tratado condiciona la evolución y el pronóstico posterior. La magnitud del sangrado muscular es variable, desde algunos escasos milímetros cúbicos a litros, que debe ser **cuantificada por estudio de imágenes**.

La ubicación del hematoma determina la clínica. Son fáciles de diagnosticar cuando se ubican en extremidades.

a) Hematoma Agudo Inicial

Fáciles de diagnosticar cuando se ubican en extremidades.

Terapia de reemplazo: Elevar Factor VIII a 40 a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 30 a 40% (30 a 40 UI/kg/dosis) en hemofilia B. Generalmente se necesita una segunda dosis a las 24 horas.

Terapia asociada

- Frío local intermitente, las primeras 24 horas.
- Reposo las primeras 24 horas, luego cuando corresponda, reiniciar profilaxis y ejercicios supervisados.
- Ultrasonido pulsátil después de tres días de inicio de la terapia de reemplazo.

b) Hematoma Establecido

Terapia de reemplazo:

Dosis de ataque: Aumentar Factor a 40%. Luego dosis de mantención de un nivel de 20% mínimo diaria hasta resolución de éste. Seguir profilaxis o tratamiento 3 veces por semana ó 2 veces según tipo hemofilia.

Terapia asociada

- Frío local intermitente, las primeras 24 horas.
- Reposo las primeras 24 horas, luego cuando corresponda, reiniciar profilaxis y ejercicios supervisados.
- Kinesioterapia: Ultrasonido y ejercicios progresivos por kinesiólogo entrenado.

c) Hematoma del Psoas

La expresión clínica de este cuadro no siempre es evidente.

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

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

Otras veces se presenta como una apendicitis aguda, con vómitos, dolor abdominal y signo de *bloomberg* positivo.

Las complicaciones de las hemorragias de psoas son:

- parálisis del nervio femoral (37% de los casos)
- parálisis de músculo cuádriceps
- pérdida del reflejo rotuliano.
- hipotrofia muscular del cuádriceps
- flexión de la extremidad que determina un pie equino
- pseudotumor hemofílico

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

Tratamiento

Frente a la sospecha

- Iniciar tratamiento inmediato con el factor deficitario elevándolo a 60%.
- Confirmar con estudio de imágenes (Estos exámenes serán de importancia para el seguimiento y decisión de alta).
- Hospitalizar.

Dosis de mantención:

Realizar tratamiento por un plazo mínimo de 3 semanas.

Hemofilia A: Durante la primera semana, mantener nivel del Factor deficitario sobre 30%, en dosis distribuidas cada 8 ó 12 horas.

Hemofilia B: Durante la primera semana, mantener nivel del Factor deficitario sobre 30% en dosis distribuidas cada 12 horas.

Durante la segunda semana, pasar a dosis cada 24 horas, según evolución.

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

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

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

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

d) Pseudotumor Hemofílico

El pseudotumor hemofílico es básicamente un hematoma encapsulado. Se rodea una gruesa cápsula cuya interior contiene el hematoma que se encuentra en varias etapas de organización, pudiendo ser observadas hasta calcificaciones dentro de él.

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

Pseudotumor proximal:

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

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

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

Pseudotumor distal:

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

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

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

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

Tratamiento:

El manejo de pacientes con pseudotumor es complejo.

Pseudotumores distales

- Terapia de sustitución del Factor deficitario inmovilización.
- Cirugía. Frente a progresión de pseudotumor podría realizarse extirpación quirúrgica, siendo ocasionalmente necesaria la amputación del miembro comprometido.

Pseudotumores proximales

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

3. Hematurias

a) Hematuria Alta

Hematuria **no dolorosa** es un problema frecuente en pacientes con hemofilia severa. Es raro que se presente antes de los 12 años de edad. La mayoría de los episodios ocurren sin trauma, son de corta duración y ceden espontáneamente con el reposo. Rara vez causan anemia y no son de riesgo vital.

Terapia asociada:

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

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

Dosis de Ataque: Elevar Factor deficitario a 20 a 30%. Puede ser requerida una segunda o tercera dosis en un intervalo de 12 a 24 horas en hemofilia A y cada 24 horas, en Hemofilia B.

La posibilidad de una patología subyacente (infección, litiasis, tumores) debe ser considerada especialmente en pacientes mayores, con hemofilia leve o moderada, hematuria recurrente, hematuria dolorosa y hematuria que se acompaña de fiebre.

b) Hematuria Baja

Esta complicación es poco frecuente en la edad pediátrica.

En adultos:

Terapia de reemplazo, Anexo 3

Dosis de ataque del Factor deficitario:

- 40 %, mantener luego nivel en 20 %, con un intervalo de administración el primer día, cada 8 horas en hemofilia A y cada 12 horas en hemofilia B, y ajustar dosis según evolución.
- Tiempo mínimo de administración terapia de reemplazo 10 días.

Criterio de mantención y alta:

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

Terapia asociada

- Acido tranexámico, 30 - 50 mg/kg/d, oral.
- Antiinflamatorio - analgésico, sólo si es imprescindible.

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

D. Hemorragia no graves

1. Equimosis

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

2. Epistaxis

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

Terapia Asociada:

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

3.4 Diagnóstico y Tratamiento de Inhibidores

¿Cuáles son los criterios de sospecha de desarrollo de inhibidores?

¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica de desarrollo de inhibidores?

¿Quién debe realizarlo?

¿Qué exámenes deben realizarse?

¿Dónde deben realizarse?

¿Cuál debe ser el manejo de kinesioterapia y rehabilitación en estos pacientes?

¿Qué otros escenarios clínicos especiales deben ser considerados en estos pacientes?

¿Cómo se debe manejar cada uno de ellos?

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

La prevalencia de inhibidores en pacientes en hemofilia A es de 12%, con una incidencia de 30%. Para hemofilia B la incidencia es de 3 a 7%, siendo su prevalencia menor.

Los inhibidores son aloanticuerpos de tipo IgG que neutralizan la actividad del Factor administrado, pueden ser permanentes o transitorios y generalmente aparecen tempranamente después de 10 exposiciones al Factor y rara vez después de las 150 exposiciones.

Se han clasificado los pacientes que presentan inhibidores por su respuesta clínica y por su laboratorio en:

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

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

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

Factores endógenos:

- Grandes mutaciones genéticas (deleciones, inversiones, nosense, misense).
- Raza, más frecuente en negros y latinos.
- Antecedentes familiares de presencia de inhibidores

Factores exógenos:

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

Se recomienda el estudio de inhibidores para pesquisa precoz a todo niño que inicia profilaxis semanal durante las primeras 30 exposiciones y luego cada tres meses hasta las 200 exposiciones.

Siempre debe realizarse antes de una cirugía de cualquier complejidad y cuando no hay respuesta a tratamiento con terapia a dosis adecuada del Factor deficitario.

Tratamiento (Ver Figura 2)

Podemos dividirlo en dos:

1. Tratamiento de los episodios hemorrágicos
2. Tratamiento para la erradicación del inhibidor: Inmunotolerancia.

Tratamiento de los episodios hemorrágicos.

El tratamiento estará determinado por la respuesta anamnésica del paciente frente al Factor deficitario, alto o bajo respondedor, del título del inhibidor al momento de la hemorragia y de la severidad clínica.

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

1. Desmopresina: Las dosis son las mismas señaladas en el Anexo 6. Este medicamento es de especial utilidad en aquellas hemofilias leves en que el inhibidor esta dirigido sólo contra el Factor VIII exógeno y no el endógeno.
2. Factor VIII o IX: Dosis altas de Factor VIII se pueden utilizar en aquellos pacientes bajo respondedores (**Tabla 3**), y como primera alternativa en los altos respondedores con títulos bajo 5 UB en episodios de riesgo vital, hasta que se inicie el ascenso de los títulos, ya que la efectividad coagulante siempre será superior a la de la terapia bypass. Una segunda ventaja de esta opción es que se podrá realizar también monitorización por laboratorio, alternativa que no se puede llevar a cabo actualmente con terapia By-pass.

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

TABLA 3. Cálculo de dosis de factor a administrar en pacientes bajo respondedores:

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

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

La terapia By-pass, FrVIIa y CPA será la primera elección en altos respondedores con título alto independiente de la severidad del cuadro, y será la segunda opción en los casos de no conseguir respuesta, a dosis altas de factor deficitario, en los bajos respondedores o altos respondedores con título bajo, **Tabla 4**.

La monitorización de la respuesta será únicamente clínica. FrVIIa es la única alternativa en caso de hemofilia B con antecedentes de alergia frente a cualquier evento hemorrágico.

TABLA 4. Dosis de terapia By-pass:

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

Hemorragias leves a moderadas deben tratarse por uno a tres días. En las hemorragias severas el tratamiento será hasta la resolución total del evento.

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

- Aumento de dosis y/o frecuencia de agente by pass inicial.
- Cambio de agente By-pass.
- Aumento de dosis y frecuencia de la segunda alternativa de By-pass.
- Terapia secuencial de agentes By-pass. Realizar monitorización con dímero D.
- Plasmaféresis + Inmunoadsorción y dosis altas de Factor deficitario.
- Antifibrinolíticos, **Anexo 5**.
- Hielo.

Inmunotolerancia (IT):

Es el único tratamiento que potencialmente ha erradicado los aloanticuerpos en pacientes hemofílicos. Es la inducción a un nuevo estado de tolerancia inmune a través de la administración de grandes dosis de Factor VIII.

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

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

Algunas recomendaciones importantes con evidencia son las siguientes:

- Aplicar IT a todos los pacientes altos respondedores.
- Comenzar IT cuando el título inicial es <10 BU/ml. Durante la caída hasta llegar a <10 BU/ml, tratar hemorragias con rFVIIa.
- Altas dosis parecen más efectivas cuando el título máximo es > 200 UB y, con independencia del título, en todos los casos acorta los tiempos de IT.
- El IT no debe ser interrumpida.
- Los concentrados de FVIII con alto contenido de FVW pueden utilizarse en tratamiento de rescate cuando la IT con productos purificados ha fallado.

Los protocolos actuales de tratamiento registran dosis de 50 UI/kg administradas tres veces por semana a 300 UI/kg administrada todos los días. La asociación con agentes inmunosupresores cada vez se utiliza menos y se recomienda agregar en caso de fracaso de la IT. La utilización de catéter venoso central, se ha dejado sólo para

aquellos pacientes con mal acceso venoso, ya que la infección de éste, es un factor de mal pronóstico para el éxito de tratamiento.

La IT es efectiva en un 80 a 100% de los casos cuando se incluyen en este tratamiento pacientes con factores de buen pronóstico. Generalmente se alcanza la negativización del anticuerpo en los primeros seis meses del inicio, después de los cuales se debe mantener IT por unos meses más asegurando un estímulo mantenido al sistema inmune. Posteriormente se recomienda pasar a profilaxis por uno a dos años para continuar con el estímulo antigénico.

Respuesta total a la IT esta definido como:

- Negativización del inhibidor.
- Recuperación de más del 66% del Factor administrado y/o mantención de su vida media mayor a 6 horas.
- Ausencia de respuesta anamnésica.

Respuesta parcial:

- De alto respondedor pasa a bajo respondedor.

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

3.5 Kinesiterapia y rehabilitación

Kinesiterapia: Existen series de casos, estudios observacionales controlados y estudios cuasiexperimentales que han sugerido efectos positivos de la kinesiterapia músculo esquelética en pacientes hemofílicos sobre el rango de movilidad articular, la función propioceptiva, la fuerza muscular, y el grado de dolor^{29, 30, 31, 32}.

La evidencia sugiere además que la kinesiterapia podría contribuir a evitar la progresión de las contracturas articulares, de las limitaciones para las actividades de la vida diaria, y disminuir la frecuencia y severidad de los sangramientos³³.

Series de casos sugieren que el ejercicio ergonómico podría modificar la actividad de Factor VIII en las formas leves y moderadas en la hemofilia A y eventualmente disminuir los requerimientos de terapia de reemplazo y las hemorragias^{34 35}.

TENS: Un estudio cuasi-experimental sugiere que esta técnica tendría utilidad para reducir el dolor articular³⁶.

Por último, se han publicado experiencias de buenos resultados funcionales al existir un programa especializado kinésico pre y postquirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica³⁷.

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

Los objetivos principales son:

- Disminuir la incidencia y prevalencia y magnitud de lesiones músculo-esqueléticas.
- Tratar las manifestaciones clínicas durante la etapa aguda (dolor, inflamación, cuidado de posiciones).
- Tratar las manifestaciones clínicas durante la etapa subaguda: reabsorción del hematoma, mantener el trofismo muscular e iniciar la movilidad en forma precoz, previniendo la rigidez articular e integrando progresivamente al paciente a las actividades de la vida diaria (AVD).
- Tratar manifestaciones clínicas durante la etapa crónica: rigidez articular, atrofia muscular, vicios de marcha, pérdida de independencia.
- Preparar al paciente crónico que va a ser sometido a una cirugía a nivel de cápsula sinovial, ligamento, músculos, tendones, o ante un inminente reemplazo articular ingresándolo a un programa kinésico pre y post quirúrgico.

Recomendaciones

Recomendaciones	Grado de Recomendación
El kinesiólogo capacitado debe formar parte del equipo multidisciplinario que trata al paciente hemofílico. Este debe ser derivado precozmente para realizar la evaluación inicial del paciente, instruir a los padres con pautas de observación para pesquisa precoz de lesiones, y educar sobre ejercicios preventivos.	C
Se recomienda incorporar al paciente a un programa de tratamiento kinésico adecuado a cada etapa de su vida y enfermedad, que incluya controles y medidas preventivas, intervenciones curativas y tratamiento rehabilitador. Las intervenciones recomendadas incluyen ejercicios, mecanoterapia, y TENS.	B
Se recomienda además incluir hidroterapia, ultrasonoterapia, electroterapia, crioterapia (gel), y termoplásticos para confección de férulas de inmovilización	C
El profesional rehabilitador debe mantener un registro permanente de cada uno de los pacientes incorporados al programa, con reevaluaciones periódicas, para realizar un adecuado seguimiento a lo largo de su vida.	C
En la rehabilitación de estos pacientes la idea principal es que la solución de los problemas músculo esqueléticos y minusvalías sean solucionadas por el equipo multidisciplinario.	C
Los deportes no están contraindicados en estos pacientes.	C

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

TABLA Nº 5. DEPORTES SEGÚN CATEGORIAS

Recomendable (A)	Permitidos con supervisión y profilaxis (B)	No recomendado (C)
Caminata	Baloncesto	Acrobacia
Excursionismo	Balsa en río	Aeróbicos
Frisbee	Béisbol	Alas Delta
Natación	Carrera a campo traviesa	Alpinismo
Pesca	Carrera de orientación	Bádminton
Taichi	Carreras	Boliche
	Ciclismo de montaña	Boxeo
	Cricket	Buceo con esnórquel
	Danza	Buceo con tanque
	Deportes de pista y campo	Canotaje
	Descenso con cuerda	Clavados de competencia
	Equitación	Eventos de campo
	Escalada en Roca	Fisicoculturismo
	Esgrima	Frontón
	Esquí acuático	Fútbol americano
	Esquí cuesta abajo (alpino)	Golf
	Esquí de campo traviesa (nórdico)	Lacrosse
	Fútbol	Lucha libre
	Gimnasia	Motociclismo
	Halterofilia	Rugby
	Jogging (trotar)	Yoga
	Judo	
	Karate	
	Kung Fu	
	Multigimnasio	
	Patinaje en hielo	
	Patines (4 ruedas)	
	Patines (ruedas alineadas)	
	Patinetas	
	Patinetas en nieve	
	Pentlatón	
	Ping Pong	
	Planeador	
	Recreativos	
	Remo	
	Sofball	
	Squash	
	Surf	
	Surf con vela	
	Tae Kwon Do	
	Tenis	
	Tiro al blanco	
	Tiro con Arco	
	Tobogán	
	Trampolín	
	Velerismo	
	Voleibol	

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

3.6 Situaciones especiales

A. Odontología y Máxilo Facial

Generalidades y definición clínica

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

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

- **Terapia de reemplazo**

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

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

Terapia Asociada:

- Reposo
- Régimen Blando
- Acido tranexámico: 30-50mg/kg/día repartido en tres dosis por 5 a 7 días.

- **Terapia de reemplazo**

Extracciones dentales

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

Terapia Asociada:

- Reposo
- Acido tranexámico: 30-50mg/kg/día repartido en tres dosis por 10 días.
- Sellante de fibrina.
- En la caída de los dientes temporales utilizar hielo y presión. Puede complementarse con un algodón embebido en ácido tranexámico, y/o oral en por dos a tres días. En casos excepcionales será necesario utilizar terapia de reemplazo.

B. Cirugías

Procedimientos quirúrgicos mayores:

1. Idealmente las cirugías si son mayores debieran realizarse en un centro de referencia para tratamiento del paciente que padece de hemofilia. El lugar donde se realicen estos tratamientos deben ser capaces de realizar estudio de inhibidores y medición del nivel del Factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía con la idea de disminuir riesgos y optimizar el consumo de los liofilizados de factores.
2. Previo a cualquier procedimiento invasivo y cirugía debe administrarse la infusión del factor. No es necesario administrarlo desde el día anterior, sino inmediatamente antes del procedimiento.
3. Eleve el nivel calculado de Factor al 60 a 80% para la hemofilia A y al 60% a 80% para la hemofilia B. Mantenga un nivel del Factor al menos en 50% para los pacientes con hemofilia A y del 30% para los pacientes con hemofilia B.
4. Mantenga un nivel apropiado de Factor durante 5 a 7 días para cirugías menores; de 10 a 14 días para cirugías mayores; y hasta de 6 semanas para procedimientos ortopédicos.

Procedimientos quirúrgicos menores:

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

Manejo Ortopédico de la Artropatía Avanzada

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

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

Derivación del paciente a un centro de mayor complejidad:

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

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

Realizar los siguientes estudios previo a derivación:

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

Exámenes solicitados por los especialistas:

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

Alternativas de tratamiento

El objetivo del tratamiento es mitigar el dolor y mejorar función articular y las opciones de tratamiento dependerán del estado general del paciente, sus síntomas y los recursos disponibles.

La fisioterapia sigue siendo el pilar fundamental de tratamiento y en muchos casos de gran utilidad para atrasar una resolución quirúrgica.

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

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

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

C. Manejo Ginecoobstétrico de Madres y Hermanas Portadoras o Probables Portadoras de Hemofilia

El estudio genético de portación no esta a nuestro alcance actualmente, pero podemos identificar a todas las hijas de los pacientes con hemofilia, ya que son portadoras obligadas. Con las portadoras probables, podemos tener un acercamiento realizando un TTPA, cuantificación de factor VIII, factor IX, razón Factor VIII/factor von Willebrand.

¹ Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM, A radiologic classification of hemophilic arthropaty. Clin Orthop 1980;149:153-159.

Algunas de estas pacientes, son reconocidas por presentar metrorragias o signos de hemorragia muco-cutánea.

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

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

Se recomienda repetir los niveles de Factor VIII o IX al inicio del embarazo y a las 28 y 34 semanas de gestación para permitir un adecuado manejo del trabajo de parto y evaluar la necesidad de tratamiento profiláctico.

Si durante el embarazo y sobre todo en el tercer trimestre los niveles de factores son iguales o mayores de 50 UI no hay que realizar ninguna medida suplementaria incluso si requiere bloqueo regional o la realización de cesárea.

Se recomienda el uso de Factor VIII y IX recombinante como tratamiento de elección en las portadoras de hemofilia durante el embarazo y parto.

Se recomienda de preferencia el parto vaginal. Se contraindica el uso de *vacuum*, *forceps* y el trabajo de parto prolongado.

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

El uso de DDAVP en portadoras estaría indicado sin inconveniente en el puerperio inmediato o tardío, su uso no se recomienda durante el embarazo. También puede ser utilizado el ácido tranéxico, como terapia coadyuvante.

3.7 Inmunizaciones en Hemofilia

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

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

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

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

La inmunización contra las hepatitis A y B es importante para todos los pacientes que padecen hemofilia debido al riesgo potencial de recibir productos hemoderivados infectados. (*Circular B511/16, 30.03.2009: Vigilancia Epidemiológica y Medidas de Control de la Hepatitis B (CIE 10: B16; B18.0-B18.1) y Hepatitis C (CIE 10: B17.1;B18.2)*)

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

4. DESARROLLO DE LA GUÍA

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

4.1 Grupo de trabajo

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

Editoras	
Dra. Verónica Soto Arellano	Hematóloga-pediatra Hospital Roberto del Río Asesor Técnico de la red asistencial en hemofilia
Dra. Maria Mercedes Morales	Hematólogo-Pediatra Coordinadora de la Comisión Asesora GES Hospital Roberto del Río
Dra. María Cristina Escobar Fritzsche	Jefa Departamento Enfermedades No Transmisibles Ministerio de Salud (Coordinación Grupo de Trabajo)
Otros colaboradores	
Dr. Felipe Espinoza Chacur	Hematólogo Pediatra Hospital San Borja Arriarán
Dra. Ana Maria Gray Hidalgo	Hematóloga Internista Hospital del Salvador
Dr. Álvaro Martínez	Traumatólogo Centro hospitalario San José
Dra. Esperanza Marzouka Butto	Hematóloga Pediatra Hospital L. Calvo Mackenna
Dra. Sandra Mellado Villa	Hematóloga Internista Hospital San José
Dr. Andrés Oyarzún	Traumatólogo Centro hospitalario San José
Klga. Ximena Sotomayor	Kinesióloga Hospital Roberto del Río
Dr. Miguel Araujo	Asesor Metodológico Secretaría Técnica GES Ministerio de Salud
Dra. María Dolores Tohá Torm	Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud

Diseño y diagramación de la Guía

*Lilian Madariaga Secretaría Técnica GES
División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud*

4.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

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

4.3 Revisión sistemática de la literatura

La guía se apoyó en una revisión sistemática de la literatura realizada por el Centro CIGES de la Universidad de la Frontera, la evaluación de la evidencia para el uso de Desmopresina en hemofilia A leve y moderada y el tratamiento de demanda versus profilaxis efectuado por Unidad de Medicina Basada en Evidencia UMBE de la Pontificia Universidad Católica de Chile, y revisiones adicionales de evidencia sobre aspectos específicos realizadas por expertos del Ministerio de Salud en el área de kinesiología, sellantes, ácido tranexámico, profilaxis y uso de corticoides en hemofilia.

4.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron formuladas mediante consenso simple del grupo de expertos.

4.5 Validación de la guía

Los contenidos principales de la guía fueron discutidos en conjunto con los médicos que conforman la red de Médicos Tratantes de Hemofilia del S.N.S.S.

4.6 Vigencia y actualización de la guía

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

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

ANEXO 1. Definiciones

Dosis de Ataque

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

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

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

Dosis de Mantención

Son las dosis posteriores a las de ataque.

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

Frecuencia de Administración

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

Tratamiento a Demanda

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

Tratamiento a Demanda Precoz

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

Tratamiento Profiláctico

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

Tratamiento Profiláctico Primario

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

Tratamiento Profiláctico Secundario

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

ANEXO 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 2: Grados de recomendación

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

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

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

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

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

ANEXO 3. Terapia de Reemplazo

Es la reposición del Factor deficiente. La magnitud y el tiempo de ésta dependerán de la gravedad del cuadro hemorrágico.

1. Concentrados Liofilizados de Factores de Coagulación (Factor antihemofílico, FAH)

Son la primera y mejor opción. Actualmente en el mercado internacional existen los liofilizados derivados del plasma de pool de donantes y los recombinantes.

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

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

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

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

El envase de los concentrados liofilizados tiene especificado el tipo de Factor que contiene, presentación, potencia, fecha de expiración, lote, fabricante. Contiene el frasco ampolla (vial) con el liofilizado, un segundo frasco que corresponde al diluyente y las instrucciones de su preparación, que siempre deben ser revisadas si se cambia de marca del producto.

Siempre debe inspeccionarse cada vial antes y después de diluir, cualquier cambio en el color o transparencia debe ser causa de rechazo e inmediato informe a la Central Nacional de Abastecimiento. La presencia de pequeños grumos puede deberse a incorrecta preparación (temperatura, agitado) no excluye su uso, ya que la aguja de extracción posee un microfiltro que los extrae.

2. Crioprecipitado

Alternativa en ausencia de liofilizado para tratar hemofilia A. Una unidad de crioprecipitado contiene de 80 a 100 U de factor VIII, una proporción similar de factor Von Willebrand, fibrinógeno (150 a 250 mg) y Factor XIII.

3. Plasma Fresco Congelado

Ultimo recurso, pero factible de utilizar en hemofilia A y B si no hay liofilizados. Contiene todos los factores de coagulación, junto con los anticoagulantes naturales. En teoría cada ml equivale a una unidad de factor de coagulación.

Calculo de Terapia de Reemplazo:

Para hemofilia A:

Unidades a administrar: $\frac{\text{Peso} \times (\text{nivel deseado} - \text{nivel de Factor del paciente})}{2}$

Para hemofilia B:

Unidades a administrar: $\text{Peso} \times (\text{nivel deseado} - \text{nivel de Factor del paciente})$

La recuperación del nivel plasmático alcanza su máximo a los 10 a 15 minutos de la administración del producto. La vida media del Factor VIII es de 8 a 12 horas y para el IX de 18 a 24 horas.

Frente a reacción alérgica con el uso de estos productos utilizar clorfenamina asociado o no a corticoides.

ANEXO 4. Terapia Alternativa

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

1. Desmopresina (DDAVP)

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

Indicaciones

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

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

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

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

Presentación endovenosa

Ampollas de 15 microgramos de acetato de Desmopresina por ml.

Dosis

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

Presentación Inhalatoria intranasal

No disponible en Chile Inhalador de 150 ug/puff.

Dosis

150 ug en una fosa nasal para niños mayores de 5 años. 150 ug en cada fosa nasal para adultos.

Frecuencia de administración

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

Contraindicaciones

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

Efectos colaterales

Generalmente son leves y de resolución espontánea.

Cefalea, taquicardia, fatiga, náuseas, dolor abdominal, congestión nasal, rubicundez facial. Estos síntomas se atenúan disminuyendo la velocidad de la infusión. Habitualmente no es necesario suspender la administración.

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

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

ANEXO 5. Terapias Coadyuvantes

Es aquella que se utiliza para favorecer y preservar el coágulo por tiempo mayor al fisiológico.

Tiene el objeto de disminuir al máximo la terapia de reemplazo con factores antihemofílicos manteniendo idéntico efecto terapéutico y, por tanto dejar mayor disponibilidad de factores antihemofílicos para otros enfermos.

1. Antifibrinolíticos

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

Fármaco

Ácido tranexámico.

Presentación

Cápsulas 250 mg.

Comprimidos 500 mg.

Ampollas inyectables 1.000 mg.

Vía de administración

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

Dosis

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

Tiempo de administración

Entre 5 y 10 días

Indicaciones

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

Contraindicaciones

Absolutamente contraindicada en HEMATURIA ALTA.

2. Sellantes de Fibrina

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

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

3. Analgesia para el Manejo del Dolor Agudo

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

4. Glusosamina

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

ANEXO 6. Accesos Venosos

Se recomiendan agujas mariposa de calibre 23 ó 25.

Después de la punción venosa, aplique presión con uno o dos dedos durante tres a cinco minutos.

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

ANEXO 7. Glosario de Términos

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

Referencias Seleccionadas

1. Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003429.
2. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Brown D, Buchanan R, Cohen AR, Di Michele D, Hoots WK, Leissinger CA, McRedmond K, Nugent D, Shapiro AD, Thomas GA, Valentino LA, Riske B. Initial results of a randomized prospective trial of prophylaxis to prevent joint disease in young children with factor VIII (FVIII) deficiency. *Blood* 2005; 106: 6a (abstract).
3. Panicker J, Warrier I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia.* 2003 May;9(3):272-8.
4. Fischer K, Van Den Berg M. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia.* 2003 Jul;9(4):376-81.
5. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T; for the European haemophilia economics study group. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia.* 2002 Jan;8(1):44-50.
6. Steen Carlsson K, Höjgård S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, Lindgren A, Berntorp E, Lindgren B. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia.* 2003 Sep;9(5):555-66.
7. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, De Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg HM. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia.* 2002 Nov;8(6):745-52.
8. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia.* 2001 Sep;7(5):446-52.
9. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999 Jun;105(4):1109-13.
10. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia.* 1998 Jul;4(4):413-7.
11. Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettingshausen C, Pons S, Dzinaj T, Weimer C, Kornhuber B, Kreuz W. Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol.* 1998 Oct;77(4):171-4.
12. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg M. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002 Apr 1;99(7):2337-41.
13. Feldman B, Rivard G, Israels S et al. Final results from the Canadian hemophilia dose escalation prophylaxis trial. *J Thromb Haemost* 2003; 1(Suppl. 1): Abstract 219.
14. van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, Nieuwenhuis HK. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(3):561-5.
15. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, van den Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol.* 2005 Jul;130(1):107-12.
16. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am. J. Hematol.* 1994 Oct;47(2):113-7.
17. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1987 Nov 20;99(22):773-7. [Home treatment in hemophilia] [Article in German] Pabinger I, Niessner H, Korninger C, Nowotny C, Stain M, Kyrle PA, Lechner K.
18. Lee AP, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. *Br Dent J.* 2005 Jan 8;198(1):33-8; discussion 26.

19. Rev Clin Esp. 1994 Jun;194(6):480-2. [Intra-articular methylprednisolone therapy in chronic hemophilic synovitis of the knee] [Article in Spanish] Rodríguez-Merchán EC, Villar A, Orbe A, Magallón M.
20. Clin. Orthop. Relat. Res. 1997 Oct;(343):25-9. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia. Fernández-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, López J, Aoun R.
21. Am. J. Hematol. 1988 Jan;27(1):26-9. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy. Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J.
22. J. Pediatr. 2002 May;140(5):595-9. Evaluation of high concentration intranasal and intravenous desmopressin in pediatric patients with mild hemophilia A or mild-to-moderate type 1 von Willebrand disease. Gill JC, Ottum M, Schwartz B.
23. Haemophilia. 2001 May;7(3):258-66. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. Leissingner C, Becton D, Cornell C, Cox Gill J.
24. Haemostasis. 1991;21(5):273-7. Intranasal DDAVP: biological and clinical evaluation in mild factor VIII deficiency. Chistolini A, Dragoni F, Ferrari A, La Verde G, Arcieri R, Ege Mohamud A, Mazzucconi MG.
25. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1994 Jan;77(1):6-12. Evaluation of desmopressin for dental extractions in patients with hemostatic disorders. Saulnier J, Marey A, Horellou MH, Goudemand J, Lepoutre F, Donazzan M, Gazengel C, Torchet M, Letang C, Schuhmann C.
26. Avanosmacr;lu A, Celik A, Ulman I, Ozcan C, Kavakli K, Niqli G, Gökdemir A. Safer circumcision in patients with haemophilia: the use of fibrin glue for local haemostasis. BJU Int. 1999 Jan;83(1):91-4.
27. Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1993 Mar;75(3):280-2.
28. Martinowitz U, Schulman S, Horoszowski H, Heim M. Role of fibrin sealants in surgical procedures on patients with hemostatic disorders. Clin. Orthop. Relat. Res. 1996 Jul;(328):65-75.
29. Harris S, Boggio LN. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. Haemophilia. 2006 May;12(3):237-40.
30. Hilberg T, Herbsleb M, Puta C, Gabriel HH, Schramm W. Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. Haemophilia. 2003 Jan;9(1):86-93.
31. Santavirta N, Solovieva S, Helkama O, Lehto S, Kontinen YT, Santavirta S. Musculoskeletal pain and functional ability in haemophilia A and B. Physiotherapy and rehabilitation in haemophilia patients. Rheumatol Int. 2001 Sep;21(1):15-9.
32. Greene WB, Strickler EM. A modified isokinetic strengthening program for patients with severe hemophilia. Dev Med Child Neurol. 1983 Apr;25(2):189-96.
33. Heijnen L, de Kleijn P. Physiotherapy for the treatment of articular contractures in haemophilia. Haemophilia. 1999 Mar;5 Suppl 1:16-9
34. Ravanbod R., Turkaman G., Baghaipoor M. R., NAD'Ali F. Effect of ergometric exercise on factor VIII coagulant activity in patients with mild and moderate hemophilia A Journal of Thrombosis and Haemostasis 2003; 1 Supplement 1 July: abstract number CD026.
35. R TIKTINSKY, B FALK, M HEIM, U MARTINOVITZ (2002) The effect of resistance training on the frequency of bleeding in haemophilia patients: a pilot study Haemophilia 8 (1), 22–27.
36. Roche PA, Gijsbers K, Belch JJ, Forbes CD. Modification of haemophiliac haemorrhage pain by transcutaneous electrical nerve stimulation. Pain. 1985 Jan;21(1):43-8.
37. D. STEPHENSEN. (2005) Rehabilitation of patients with haemophilia after orthopaedic surgery: a case study. *Haemophilia* 11:s1, 26–29

Lecturas recomendadas:

1. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003;9: 1–23.
2. Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005 Nov;11(6):611-9.
3. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. Review. *Br J Haematol* 2006;133(6):591-605.
4. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.
5. World Federation of Hemophilia. Perinatal management of newborns with haemophilia. *British Journal of Haematology*, 2001;112:264-274.
6. World Federation of Hemophilia, 2005. Guidelines for the Management of Hemophilia.
7. Página web Federación Mundial de Hemofilia: www.wfh.org