

LOGO DE LA
SOCIEDAD URUGUAYA
DE HEMOSTASIS
Y TROMBOSIS

PRIMERA GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA DE HEMOFILIA

- URUGUAY 2013 -

Apoyan este trabajo:

Sociedad Uruguaya de Hemostasis y Trombosis (SUHT)

Sociedad Uruguaya de Pediatría (SUP)

Departamento de Pediatría y Especialidades.
Facultad de Medicina UDELAR

Centro Hospitalario Pereira Rosell (CHPR)

LUY.SM.12.2013.0065

WH
325
PAI



PRIMERA GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA DE HEMOFILIA URUGUAY 2013

Guía Práctica Clínica: Hemofilia-PAIHEC.

Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de información y capacitación. Prohibida su venta.

PAIHEC En 1999 se crea el Programa Nacional de Atención Integral de la Hemofilia y otras Coagulopatías (PAIHEC) con alcance nacional. El mismo define, asesora y coordina terapéuticas con los profesionales que asisten pacientes con hemofilia en todas las instituciones prestadores de salud del país, que así lo soliciten tanto en el área pediátrica como en el adulto. Centraliza los registros de pacientes con coagulopatías y sus tratamientos. Se ha logrado que el tratamiento sustitutivo del 100% de la población con hemofilia del Uruguay, se realice con factores comerciales, que la mayoría de los niños estén en planes de profilaxis secundaria y que los nuevos pacientes diagnosticados ingresen en planes de profilaxis primaria. Además el PAIHEC coordina el abastecimiento de factor comercial de la coagulación a usuarios de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE), a través del Servicio Nacional de Sangre (factor VIII, IX derivados plasmáticos, VIII recombinante, factor VIII/vW, factor recombinante VII activado, concentrado de complejo protrombínico activado).

Donación Oct. 2014 - Dra. Boggia

Editores:

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. ASSE 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.

Esta guía fue presentada por el PAIHEC al grupo académico de expertos, que trabaja en nuestro país y que forma parte de los equipos multidisciplinares de los Centros de Referencia.

AUTORES:

Dra. Beatriz Boggia Tutaglio
Médico Hemoterapeuta
Dirección PAIHEC-ASSE

Jefa Dep. Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) y del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Dr. Felipe Lemos García
Médico Hemoterapeuta .

Dep. Medicina Transfusional CHPR.

Prof. Adj. de la Cátedra de Medicina Transfusional. UDELAR.

Dra. Rossana Mezzano
Médico Hemoterapeuta

Dep. Medicina Transfusional CHPR.

Dra. Adriana Tiscornia
Médico Hemoterapeuta

Dep. Medicina Transfusional CHPR.

Lic. Psic. Adriana Segovia

Psicóloga Referencia PAIHEC

COLABORADORES:

Dr. Rogelio Rey

Prof. Agdo. Cátedra de Traumatología y Ortopedia

Instituto Nacional de Traumatología y Ortopedia

Dr. Sergio Rodríguez Severo

Traumatólogo

Servicio de Ortopedia del CHPR

Dra. Silvana Toledo

Fisiatra. Docente Colaboradora de UDELAR

Referente de La Asociación de Hemofilia del Uruguay

Médico Odont. Lucía Gabriel
Dep. de Odontología CHPR-ASSE

Médico Odont. Laura Hermida
Prof. Fac. Odontología. UDELAR

Dra. Ana Perdomo
Médico Hemoterapeuta. Servicio de Medicina Transfusional BPS
Ex. Prof. Adj. de la Cátedra de Medicina Transfusional UDELAR.

Dra. Andrea Manzino
Prof. Adj. Depto. de Patología Clínica. Jefa Sección Laboratorio de Hematología. CHPR. ASSE

Dra. Graciela Pedreira
Prof. Agda. Depto. de Patología Clínica. Hospital de Clínicas. UDELAR. División Hematología

Dra. Blanca Steffano de Perdomo
Patóloga Clínica
Vicepresidente LAPAC.
Coordinadora Normatización

Lic. Fisioterapia María Arocena
Fisioterapeuta voluntaria en CHPR

Lic. Fisioterapia María José Gelsi.
Servicio de Fisiatría CHPR-ASSE.

Lic. Fisioterapia María Teresa González.
Servicio de Fisiatría CHPR-ASSE.

Dra. Ana Laura Casuriaga.
Jefe de Residentes de Pediatría. CHPR. UDELAR

Dra. Fernanda Martínez
Jefe de Residentes de Pediatría. CHPR. UDELAR

Prof. Dr. Walter Pérez.
Departamento de Pediatría B. CHPR. UDELAR

Prof. Dr. Gustavo Giachetto.
Departamento de Pediatría C. CHPR. UDELAR

Prof. Dra. Catalina Pírez.
Departamento de Pediatría A. CHPR. UDELAR

INDICE:

1.	Introducción	Pag.9
1.1	Descripción y epidemiología del problema de salud	
1.2	Importancia del tema	
1.3	Alcance de la guía	
1.4	Usuarios a los que está dirigida esta guía	
1.5	Declaración de intención	
2.	Objetivos	Pag. 13
3.	Recomendaciones	Pag. 15
3.1	Sospecha diagnóstica	
3.2	Escenarios de sospecha	
3.3	Paciente embarazada portadora de hemofilia	
3.4	Manejo del recién nacido	
3.5	Confirmación diagnóstica	
3.5.1	Síntomas y signos para el diagnóstico clínico presuntivo	
3.5.2	Indicaciones para el estudio de los familiares	
4.	Tratamientos	Pag. 19
4.1	Recomendaciones	
4.2	Tratamiento domiciliario	
4.3	Profilaxis	
4.3.1	Profilaxis primaria	
4.3.2	Profilaxis secundaria	
5.	Hemorragia del sistema nervioso central	Pag. 23
5.1	Terapia de remplazo	
5.2	Criterio de mantenimiento y alta	
5.3	Terapia asociada	
5.4	Criterio de derivación a centro especializado	
6.	Hemorragia digestiva	Pag. 25
6.1	Terapia de remplazo	
6.2	Tiempo de administración	
6.3	Criterio de mantenimiento y alta	
6.4	Terapia asociada	
6.5	Criterio de derivación a centro de referencia	
7.	Hemorragias de garganta, cuello, piso de boca, mucosa oral, lengua y amígdalas	Pag. 27
7.1	Terapia de remplazo	

7.2	Tiempo de administración				
7.3	Criterio de mantenimiento y alta				
8.	Hematomas musculares	Pag. 29			
8.1	Hematoma agudo				
8.1.1	Terapia de remplazo				
8.1.2	Mantenimiento				
8.1.3	Terapia asociada				
8.2	Hematoma establecido				
8.2.1	Terapia de remplazo				
8.2.2	Dosis de ataque				
8.2.3	Terapia asociada				
8.3	Hematoma del músculo Psoas Iliaco				
8.3.1	Tratamiento				
8.3.2	Mantenimiento				
8.3.3	Criterio de alta				
9.	Hemartrosis	Pag. 31			
9.1	Hemartrosis aguda				
9.1.1	Terapia de remplazo				
9.1.2	Mantenimiento				
9.1.3	Terapia asociada				
9.2	Hemartrosis aguda establecida				
9.2.1	Terapia de remplazo				
9.2.2	Criterio de alta				
9.2.3	Terapia asociada				
9.2.4	Criterio de derivación a centro especializado				
9.3	Tratamiento de la primera hemartrosis				
9.3.1	Terapia de remplazo				
9.3.2	Dosis de ataque				
9.3.3	Mantenimiento				
9.3.4	Terapia asociada				
9.4	Hemartrosis recidivante				
9.4.1	Terapia de remplazo				
9.4.2	Dosis de mantenimiento				
9.4.3	Terapia asociada-				
10.	Fracturas	Pag. 35			
11.	Hematuria	Pag. 35			
12.	Equimosis	Pag. 37			
13.	Epistaxis				Pag. 37
14.	Hemorragia oftálmica				Pag. 37
15.	Complicaciones de la hemofilia				Pag. 39
15.1	Tratamiento de la articulación diana y sinovitis crónica				
15.1.1	Tratamiento conservador				
15.1.2	Tratamiento no conservador				
16.	Pseudotumor hemofílico				Pag. 43
16.1	Pseudotumor proximal				
16.2	Pseudotumor distal				
16.3	Tratamiento				
17.	Diagnóstico de inhibidores				Pag. 45
18.	Tratamiento de inhibidores				Pag. 47
18.1	Tratamiento de los episodios hemorrágicos				
19.	Inducción a la tolerancia inmune				Pag. 49
20.	Fisioterapia y rehabilitación				Pag. 51
21.	Odontología				Pag. 55
21.1	Terapia de remplazo				
21.2	Dosis de ataque				
21.3	Terapia asociada				
21.4	Terapia de remplazo, extracciones				
21.5	Dosis de ataque				
21.6	Terapia asociada				
22.	Cirugía				Pag. 57
22.1	Procedimientos quirúrgicos mayores				
22.2	Procedimientos quirúrgicos menores				
23.	Manejo ortopédico de la artropatía avanzada				Pag. 59
24.	Aspectos psicosociales				Pag. 61
25.	Manejo global del paciente con hemofilia				Pag. 65
	Referencias				Pag. 69

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, por mutación de novo es decir no hay antecedentes en la familia de un paciente con hemofilia.

La hemofilia A afecta a uno de cada 10.000 nacimientos, mientras que la hemofilia B lo hace en uno de cada 30.000 [1,3]. 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 la coagulación. La hemofilia se clasifica en función de la dosificación del factor en: **severa** menor al 1%, **moderada** entre 1 y 5% y **leve** mayor al 5% del factor en déficit [2].

CLASIFICACIONES CLINICAS DE HEMOFILIA A Y B

HEMOFILIA SEVERA	HEMOFILIA MODERADA	HEMOFILIA LEVE
Menor al 1% del nivel del factor	Entre el 1 % al 5 % del nivel del factor	Mayor al 5 % del nivel del factor
Son características las hemorragias espontáneas	Pueden sangrar por traumatismos menores.	Pueden sangrar con lesiones severas, cirugía, procedimientos invasivos
Pueden sangrar entre 1 y 2 veces por semana	Pueden sangrar 1 vez al mes	Pueden no presentar nunca un problema hemorrágico
Caracterizada por sangrados articulares (hemartrosis) y musculares.	Pueden presentar hemartrosis y sangrados musculares	Raramente pueden presentar hemartrosis.

Las hemartrosis o hemorragias intra-articulares representan entre el 65-80% de todas las hemorragias en personas con hemofilia 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 [6,7].

Las personas con hemofilia con niveles de factor VIII y IX por encima del 1% menos frecuentemente presentan artropatía severa. A partir de esta observación se inició el concepto de “**terapia profiláctica**”, que busca mantener niveles de factor VIII mayores a 1% con una infusión intermitente del factor deficitario [4,5].

La instalación de este tipo de tratamiento en los países desarrollados ha logrado mejorar el estado articular y la invalidez secundaria en los pacientes con hemofilia severa, traduciéndose en una mejoría de su calidad de vida.

El tratamiento y el aumento de la expectativa de vida de las personas con hemofilia se vieron frenados durante los años 1982-86, por la transmisión del VIH a través de los concentrados de factor derivados de plasma. A partir de esto se mejoró el tratamiento de inactivación viral para los productos derivados plasmáticos. Con estos métodos, la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas es baja para la mayoría de los virus conocidos. El objetivo es 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 estos pacientes. La prevalencia es de 30% en hemofilia A severa y aproximadamente en 5% de las moderadas y leves, y de 3 a 5 % para las hemofilias B.

Por último, el desarrollo de la genética ha permitido caracterizar la alteración específica en cada paciente con hemofilia.

1.2 Importancia del tema en Uruguay

Existen actualmente 2 centros de referencia en la atención integral de las personas con hemofilia y otras coagulopatías, ubicados en el Departamento de Montevideo, Hospital de Clínicas (UDELAR), y el Centro Hospitalario Pereira Rossell perteneciente a la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) Y 18 Centros Departamentales en el resto del país, de distinto grado de complejidad.

En 2013 existen 236 personas con hemofilia de las cuales 110 son usuarios de ASSE. Este dato se refiere a los pacientes que han consultado por problemas agudos y requieren tratamiento de sustitución y datos aportados por la Asociación de Hemofílicos del Uruguay (AHU). La prevalencia total se estima en 280 personas con hemofilia. Seguramente los pacientes que aun no se tienen diagnosticados son portadores leves o moderados poco sintomáticos, que en situaciones especiales (cirugía o trauma) podrían tener complicaciones graves sino se efectúa un diagnóstico y tratamiento adecuado.

La mayor proporción de pacientes se encuentra en el área metropolitana (70%).



1.3 Alcance de la guía

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.

Incluye intervenciones de salud mental, y de consejo genético.

1.3 Usuarios a los que está dirigida la guía.

Médicos especialistas en Hemoterapia y Medicina Transfusional

Médicos referentes, donde no se cuenta con el especialista en Medicina Transfusional.

Profesionales que componen equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes con hemofilia:

- Médicos pediatras
- Médicos neonatólogos
- Médicos internistas
- Médicos traumatólogos
- Médicos fisiatras
- Médicos gineco obstetras
- Médicos genetistas
- Médicos de atención primaria y unidades de emergencia
- Odontólogos
- Licenciados en Psicología
- Licenciados en Trabajo Social
- Licenciados en Fisioterapia
- Licenciados en Enfermería
- Técnicos en Hemoterapia
- Auxiliares de Enfermería

1.4 Declaración de intención

Esta guía fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para los pacientes con hemofilia 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. Por lo que se hará una revisión anual de la misma. Es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un resultado exitoso en cada paciente. No obstante lo anterior, se recomienda que las modificaciones significativas de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con hemofilia. Sus objetivos son:

Contribuir a mejorar la sobrevida, capacidad funcional, y calidad de vida de la persona con hemofilia.

Optimizar el manejo integral de la persona con hemofilia mediante recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y adecuadas al contexto nacional [27].

Racionalizar los recursos, y la coordinación de las redes de prestadores en la atención de estos pacientes.

3. RECOMENDACIONES

3.1 Sospecha diagnóstica

La enfermedad debe sospecharse en los varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia y/o los que presentan clínica de coagulopatía.

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

Hemofilia moderada: puede manifestarse 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, hematomas o no presentar síntomas. Generalmente la sospecha diagnóstica es por exámenes preoperatorios de rutina, o bien cuando ha sufrido traumatismo, cirugía u otra maniobra invasiva.

Por lo tanto no se debe subestimar el riesgo de sangrado en estos pacientes y en las portadoras.

3.2 Escenarios de sospecha

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

Intervenciones recomendadas:

Cuando el manejo inicial de estos pacientes es realizado por el médico no especialista, se sugiere realizar:

- Tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT).
- Tiempo de protrombina (TP).
- Hemograma con lámina
- Consulta con Médico especialista en Medicina Transfusional.
- La decisión de hospitalizar al enfermo dependerá de la gravedad del cuadro clínico.
- El tratamiento sustitutivo con factor no debe ser retrasado por estudio de imágenes.

Antes de realizar el traslado, el paciente debe ser estabilizado, recibir la primera dosis de tratamiento sustitutivo y haberse comunicado con el Centro de Referencia que corresponda.

3.3 Paciente embarazada portadora de hemofilia o con antecedente familiar de hemofilia (sospecha de portadora)

Se estima que por cada varón con hemofilia hay cinco mujeres portadoras, en Uruguay se estimaría una prevalencia de 1500 portadoras de hemofilia.

Se debe realizar la dosificación de factor en las portadoras previo al embarazo y/o entre las 32 -34 semanas de gestación, luego en el puerperio, para valorar la necesidad de tratamiento [8,9].

Es aconsejable que cualquier portadora embarazada, sea controlada por un equipo multidisciplinario durante el embarazo y el parto para asegurar un buen cuidado del binomio madre-hijo.

Cuando los niveles son inferiores al 50% quizás sea necesario utilizar concentrados de Factor VIII y/o Desmopresina en portadoras de Hemofilia A, y concentrado de Factor IX para portadoras de Hemofilia B [8].

ATENCIÓN: maniobras invasivas durante la gestación, (amniocentesis, punción de velloidad coriónica) deberán valorarse previamente y decidir si es necesario tratamiento sustitutivo [10,11]. Todos los procedimientos invasivos tienen riesgo de hemorragia feto materno por lo tanto debe recibir inmunoglobulina anti- D la portadora Rh negativo [12].

Siempre que sea posible determinar el sexo del feto para preparar a los padres, obstetras y neonatólogos en la planificación del parto de un RN que potencialmente tiene hemofilia. En la medida de lo posible se sugiere no usar métodos invasivos [13].

La vía del parto debe decidirse por criterios obstétricos, teniendo presente que deben evitarse los fórceps y los partos prolongados [9].

3.4 Manejo del RN

Aproximadamente el 4 % de los niños con hemofilia, presentan hemorragia intracraneana (HIC) en el periodo neonatal, cifra que justifica un riguroso control.

■ Extraer muestra de cordón umbilical tomada de la porción ligada al niño en tubo con citrato. Si no se puede realizar inmediatamente la dosificación de factor, proceder a realizar una doble centrifugación a 2000 G, 15 minutos, trasvasar el plasma y congelarlo entre -30 a -70 °C.

■ Enviar muestra al centro de referencia nacional para diagnóstico de coagulopatías congénitas (red pública), u otro centro calificado.

■ Se hace más difícil el diagnóstico de hemofilia B, porque el recién nacido normal tiene niveles bajos de todos los factores dependientes de vitamina K. Estos niveles se pueden mantener bajos hasta los 9 meses de edad.

■ No realizar punciones intramusculares en los RN afectados de hemofilia o si se sospecha la misma.

■ Realizar las inmunizaciones por vía subcutánea profunda. No administrar factores de la coagulación previo [14].

■ Postegar la circuncisión hasta que se conozca claramente el diagnóstico.

■ Realizar ecografía transfontanelar en todos los RN con sospecha de hemofilia.

3.5 Confirmación diagnóstica

3.5.1 Síntomas y signos para un diagnóstico clínico presuntivo

El diagnóstico de hemofilia debe basarse en una anamnesis exhaustiva, examen físico, y exámenes de laboratorio generales y específicos.

■ Aproximadamente un 30% de los pacientes no presentan antecedentes familiares conocidos.

■ Antecedentes de hemorragia desproporcionada a la magnitud del trauma que lo generó.

■ Hemartrosis, representa el 65% a 80% de todas las hemorragias en el paciente con hemofilia.

■ Hematomas y equimosis de diversa cuantía.

■ Hematuria. En la gran mayoría de los casos se considera “espontánea” sin poder demostrar causa.

■ La coordinación para la confirmación diagnóstica la realizará el médico Especialista en Medicina Transfusional.

Paraclínica – Laboratorio [15]:

A) aPTT.

Generalmente está prolongado, puede ser normal en hemofilia leve. Un aPTT prolongado puede observarse también en portadoras de hemofilia,

Enfermedad de von Willebrand, déficit de otros factores de coagulación de la vía intrínseca y común, y ante la presencia de un inhibidor. 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 con resultado falso positivo [16].

B) aPTT con corrección con plasma normal [17,18].

C) Dosificación de Factores VIII y IX es el estudio que confirma el diagnóstico [19].

D) Hemograma

Realizar los exámenes en el Laboratorio del Centro de Referencia Nacional para diagnóstico de coagulopatías congénitas (red pública), u otro centro calificado [19]. Preferentemente, extraer la muestra, donde se realizará el estudio, para el adecuado procesamiento de la misma.

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 como se indicó previamente.

3.5 Indicaciones para el estudio de los familiares del paciente.

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).

En cuanto a la pesquisa de portadoras se debe realizar, estudio genealógico de la familia de los pacientes con hemofilia, para identificar a las portadoras obligadas y a las posibles portadoras.

Se recomienda realizar el estudio de mutación [13].

4. TRATAMIENTOS

4.1 Recomendaciones

El médico responsable del paciente con hemofilia debe ser, un médico hemoterapeuta. A su vez, debe coordinar el equipo multidisciplinario a cargo de estos pacientes.

En atención primaria o localidades alejadas o carentes de especialistas, el médico general puede asumir esta función siempre que haya sido capacitado en el manejo de estos pacientes en uno de los centros de referencia. Contactar al Centro de Referencia correspondiente, en pediatría: Centro Hospitalario Pereira Rossell (Dpto. de Medicina Transfusional) y en adultos: Hospital de Clínicas (Cátedra de Medicina Transfusional).

El manejo multidisciplinario de los pacientes con 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.

4.2 Tratamiento domiciliario:

El tratamiento domiciliario no se asocia a efectos adversos serios y es ampliamente aceptado por los pacientes. Este modelo de atención es ampliamente aplicado en el mundo, existiendo consenso de que mejora la calidad de vida de las personas con hemofilia y que permite iniciar más precozmente el tratamiento, lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular, con un menor consumo de factor, por lo tanto un menor costo en el tratamiento global.

En Uruguay toda persona con hemofilia severa (niño o adulto) debe contar con una dosis (acorde a su peso y características propias) del factor en déficit en su domicilio.

El adiestramiento y la educación de la persona y sus familiares está a cargo del equipo multidisciplinario del centro de referencia que corresponda.

4.3 Profilaxis

Se define como profilaxis al tratamiento con concentrado de factor de la coagulación en forma regular con el 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 [27,46,48]. Las recomendaciones entregadas en esta guía reflejan el consenso académico sobre la materia. Se llevará un protocolo de seguimiento con el objetivo de evaluar los resultados.

4.3.1. Profilaxis Primaria:

Es la terapia sustitutiva a largo plazo continua, luego de la primera hemartrosis.

Criterio de inicio: debe realizarse después de presentar la primera hemartrosis, o hemorragia grave.

Profilaxis individualizada y escalonada: estas modalidades de tratamiento son factibles y previenen el daño articular.

Agente hemostático: para la profilaxis primaria se recomienda el uso de producto recombinante.

Descontinuación de la profilaxis:

Mantener preferentemente hasta los 18 años y luego evaluar continuidad.

Criterios de inclusión:

- Hemofilia severa, después de su primera hemartrosis.
- Hemofilia severa en un paciente que presente múltiples hematomas musculares y/o frecuentes traumatismos de cráneo.
- Hemofilia severa posterior a una HIC.

Criterios de exclusión:

- Presencia de inhibidores.
- Negativa de los padres.
- Padres que no cumplen con los controles y no demuestran adhesión al tratamiento responsablemente.

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 una evaluación clínica 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 o completa, 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. También permite cuidar el capital venoso, evitando o demorando la colocación de dispositivos centrales intravenosos.

El esquema a utilizar estará de acuerdo con el protocolo de profilaxis canadiense a dosis escalonadas [46,49]:

50UI/Kg/dosis/semanal

35UI/Kg/ bisemanal

25UI/Kg/trisemanal

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.**

4.3.2. Profilaxis secundaria:

Se realizará a todo paciente que no entre en el grupo anterior, en el cual ya existe daño articular. La profilaxis secundaria, si bien no revierte el daño articular, puede mejorar el curso de la enfermedad, retrasando la agravación de las lesiones.

El esquema a utilizar estará de acuerdo con el protocolo a dosis escalonadas canadiense [46]:

50UI/Kg/dosis/semanal

35UI/Kg/ bisemanal

25UI/Kg/trisemanal

Comenzando con la semanal y siguiendo según evolución hasta la dosis completa.

Agente hemostático: para la profilaxis secundaria se recomienda el uso de derivados plasmáticos con doble inactivación viral o producto recombinante.

Criterios de inclusión:

- Prevenir sangrado reiterado en articulación diana.
- Detener o disminuir el sangrado evitando la progresión de la destrucción articular y permitir rehabilitación física intensiva.
- Para mejorar estado de articulación y musculatura en espera de una radiosinovectomía, sinovectomía química o quirúrgica u otra cirugía de la articulación.
- Luego de estos procedimientos.

Criterios de exclusión:

- Presencia de inhibidores.
- Negativa del paciente.
- Padres que no cumplen con los controles y no demuestran adhesión al tratamiento responsablemente.

5. HEMORRAGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El trauma encéfalo craneano 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. Iniciar la terapia de reemplazo **inmediatamente**. Después se realizan los exámenes y traslados al centro de referencia que corresponda para completar estudios e ingreso a terapia intensiva, (previa comunicación telefónica con el Servicio de Medicina Transfusional del mismo).

Siempre realizar tratamiento ante sospecha de sangrado intracraneano [20 ,21].

5.1 Terapia de reemplazo [27]

Dosis de ataque

Aumentar el factor en un rango entre 80- 100% y aplicarlo tanto si el tratamiento es médico o quirúrgico.

Intervalo de administración

- Infundir preferentemente en forma continua.
- Mantener entre 80 y 100 % la dosificación de factor.
- Si no es posible realizar infusión continua, Hemofilia tipo A: bolo cada 8 horas por un período mínimo de 24 horas, luego puede distanciarse la dosis a cada 12 horas, manteniendo un nivel mínimo de factor de 80 a 100% los primeros siete días.
- Si no es posible realizar infusión continua, Hemofilia tipo B: bolo 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 60 a 80% los primeros siete días.
- Dosificar el factor en déficit en forma diaria y cada vez que se cambie la dosis de factor.

Dosis de mantenimiento:

- Hemofilia A, 50% entre los días 8 a 21.
- Hemofilia B, 30% entre los días 8 a 21

5.2 Criterio de mantenimiento y alta

Hasta presentar completa mejoría clínica, con estudio de imágenes que muestre franca disminución del proceso hemorrágico.

Cicatrización de la herida quirúrgica.

El paciente debe mantenerse con profilaxis durante un año [20,22,23].

5.3 Terapia asociada:

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

5.4 Criterio de derivación a centro especializado

Cuando es necesaria resolución quirúrgica derivar a centro especializado, pero después de haberse instaurado terapia de reemplazo y lograr la estabilización del paciente.

6. HEMORRAGIA DIGESTIVA

Consideraciones generales

El manejo de la hemorragia digestiva es similar a personas sin hemofilia. Sin embargo, la diferencia la hace la necesidad de instaurar inmediatamente y antes de cualquier procedimiento diagnóstico o de traslado a centro de mayor complejidad el inicio de la terapia de reemplazo tanto con factor, como con sangre desplasmatizada, si es necesario. Luego realizar FGC y FCC, hasta localizar la etiología. 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 ileo paralítico.

6.1 Terapia de reemplazo [27]

Dosis de ataque: mantener factor entre 80 y 100 %.

6.2 Dosis de mantenimiento:

- Mantener factor VIII por encima de 80 % para Hemofilia A y mantener entre 60 a 80% para hemofilia B.
- Preferentemente en infusión continua.
- Si no es posible utilizar infusión continua, establecer intervalos de administración cada 8 horas para hemofilia A y cada 12 horas para hemofilia B.
- Dosificación de factor en déficit diario y siempre que se plantee cambio de dosis.

6.3 Tiempo de administración

Terapia de reemplazo del 7 al 14 día entre 50% para hemofilia A y 30% para hemofilia B.

6.4 Criterio de mantención y alta

Hasta que se haya detenido el sangrado y la etiología definida [23,24].

6.5 Terapia asociada

Ácido tranexámico en dosis de 30 - 50 mg/kg/d V/O cada 8 hs o I/V.
Ranitidina, Omeprazol, antibióticos, según etiología del sangrado.

6.6 Criterio de derivación a centro de referencia

Todos los casos con probabilidad quirúrgica deben ser derivados a centro de mayor complejidad si la situación lo permite, con perentorio inicio del tratamiento de reemplazo y asociado comunicación inmediata con Servicio de Medicina Transfusional del Centro de Referencia, quien dará las directivas en forma telefónica y por vía fax o correo electrónico, que serán adjuntadas a la historia clínica del paciente.

7. HEMORRAGIAS DE GARGANTA, CUELLO, PISO DE LA BOCA, MUCOSA ORAL, LENGUA Y AMIGDALAS

La localización estratégica de la garganta, cuello, mucosa oral, lengua y amígdalas hace que los hematomas aún los de pequeña magnitud tengan mucha sintomatología y sean hemorragias potencialmente de riesgo [25,26]. Por lo que es indicación formal de hospitalización. Los de mayor volumen, ponen la vida del enfermo con hemofilia en grave riesgo vital si no hay tratamiento oportuno y eficaz a muy corto plazo.

7.1 Terapia de reemplazo

- Dosis de ataque
- Elevar factor inmediatamente a 80 a 100%
- Dosis de mantención
- Mantener dosis máxima durante 7 días.
- Mantener nivel alrededor de 50% para hemofilia tipo A y 30% para tipo B del 8 al 14 días.

7.2 Tiempo de administración

- Mantener estos niveles hasta que se resuelvan las síntomas [25,26,48].

Intervalo de administración

Preferentemente infusión continua.

Si no es posible, cada 8 horas para hemofilia A y cada 12 horas para hemofilia B.

7.3 Criterio de mantención y alta

Se debe realizar la consulta con Servicio de Medicina Transfusional del Centro de Referencia, quien dará las directivas en forma telefónica o por vía fax o correo electrónico, que se adjuntaran a la historia clínica del paciente. 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.

Puede ser necesario para evitar hemorragias durante una amigdalitis aguda administrar terapia de reemplazo para lo cual, 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.

8. HEMATOMAS MUSCULARES

El primer episodio tratado condiciona la evolución y el pronóstico posterior. Puede ocurrir en cualquier músculo del cuerpo. La magnitud del sangrado muscular es variable, desde algunos escasos mililitros 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.

8.1 HEMATOMA AGUDO

Clínicamente se presenta con dolor en el músculo, mantenimiento de la extremidad en posición de comodidad, serevo dolor al estiramiento, edema, tensión y dolor a la palpación.

8.1.1 Terapia de reemplazo

- █ Elevar factor VIII a 40% en hemofilia A y hemofilia B.

8.1.2 Mantenimiento

Si existe compromiso neurovascular o presenta gran tamaño, mantener tratamiento por 5 a 7 días

8.1.3 Terapia asociada

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

8.2 HEMATOMA ESTABLECIDO

8.2.1 Terapia de reemplazo

- █ Dosis de ataque: Aumentar factor VIII 40 a 60%.
- █ Seguir profilaxis o tratamiento 3 veces por semana o 2 veces según tipo hemofilia

8.2.2 Terapia asociada

- █ Frío local intermitente, las primeras 24 horas.
- █ Reposo las primeras 24 horas, luego cuando corresponda, reiniciar profilaxis y ejercicios supervisados.
- █ Fisioterapia: Ultrasonido y ejercicios progresivos por fisiatra o fisioterapeuta entrenado en el tratamiento de pacientes con hemofilia.

8.3 HEMATOMA DEL MUSCULO PSOAS ILIACO

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 fémorocutáneo y músculo cutáneo externo.

Otras veces se presenta como una apendicitis aguda, con vómitos, dolor abdominal.

Las complicaciones de las hemorragias del psoas iliaco 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 (posible en 35% en el primer año de evolución), realizar rehabilitación lenta y progresiva.

8.3.1 Tratamiento

Frente a la sospecha

- Iniciar tratamiento inmediato con el factor deficitario elevándolo a 80 a 100%
- Confirmar con estudio de imágenes (Estos exámenes serán de importancia para el seguimiento y decisión de alta).
- Hospitalizar para observación y control del dolor. [27]

8.3.2 Dosis de mantención

Mantener entre 80 a 100% los primeros 3 días, luego continuar con factor entre 60 a 80 % por 7 días y continuar hasta los 15 días 30%.

Fisioterapia: Iniciar cuando haya cedido el dolor, con ejercicios isométricos y aumentar progresivamente la carga de ejercicios, según la evolución. Realizar la misma bajo cobertura de factor.

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

8.3.3 Criterio de alta

Resolución del cuadro evidenciado por clínica y estudio de imágenes. No suspender terapia de reemplazo hasta resolución total del hematoma. Continuar con profilaxis secundaria, hasta resolución imagenológica del hematoma (imagenología cada 6 meses)

9. HEMARTROSIS

Consideraciones generales

El primer episodio de hemartrosis condiciona la evolución hacia la artropatía hemofílica con pérdida progresiva de funcionalidad que puede llegar a ser total. 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. 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:

- Detener el sangrado.
- Controlar el dolor.
- Evitar la atrofia muscular.
- Mantener un grado adecuado de movilidad articular.
- Controlar la recurrencia de hemartrosis.
- Recuperar la función articular.
- Evitar la aparición de artropatía.

CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA DE ARNOLD-HILGARTNER [50]

ESTADIO I:	Aumento de partes blandas secundaria al sangrado articular o periarticular.
ESTADIO II:	Osteoporosis. Crecimiento epifisiario en rodillas y codos. Articulación indemne.
ESTADIO III:	Discreta disminución del espacio articular. Quistes subcondrales. Ensanchamiento del espacio intercondileo. Cartílago preservado. Hasta este estadio la artropatía es reversible.
ESTADIO IV:	Dstrucción del cartílago. Cambios más importantes que el Estadio III.
ESTADIO V:	Pérdida del espacio articular. Anquilosis ya no hay sangrado.

9.1 HEMARTROSIS AGUDA INICIAL

Definición: Con menos de dos horas de evolución.

Una hemorragia articular se define como un episodio caracterizado por la pérdida rápida de la amplitud de movimiento en comparación con la línea basal asociado con cualquiera de los siguientes: dolor o una sensación inusual de hinchazón de las articulaciones, tumefacción, y calor [1,27].

9.1.1 Terapia de reemplazo

Dosis de ataque

Aumentar Factor a 30 - 40 % administrada tan pronto se detecte cualquiera de las molestias descritas, idealmente en su domicilio o apenas llegue al centro asistencial.

9.1.2 Dosis de mantenimiento

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 días [1]. El tratamiento debe prolongarse hasta resolución total de la hemartrosis.

9.1.3 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.
- Reiniciar profilaxis.
- Fisioterapia con ejercicios supervisados.

9.2 HEMARTROSIS AGUDA ESTABLECIDA

Es aquella hemartrosis con más de dos horas de evolución.

9.2.1 Terapia de reemplazo

Dosis de ataque:

- Aumentar el Factor a 30-40%.
- Iniciar tratamiento lo más precozmente posible
- Mantener la dosis diaria para alcanzar un nivel mínimo de 20%, duración del tratamiento, según evolución.

9.2.2 Criterio de alta

Resuelto el episodio, idealmente evaluar con control ecográfico.

9.2.3 Terapias asociadas

- Frío local intermitente las primeras 24 horas.

Analgesia:

- Paracetamol (dosis según edad y peso).
- Tramadol
- Inhibidores de la COX-2
- No se recomienda el uso de opiáceos.
- Reposo articular por 24hs

Inmovilización transitoria por un máximo de 48 horas.

Inicio de ejercicios isométricos supervisados por fisiatra o fisioterapeuta en cuanto desaparece el dolor, en el miembros inferiores.

9.2.4 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.

9.3 TRATAMIENTO DE LA PRIMERA HEMARTROSIS

Al ocurrir una primera hemartrosis comienzan los cambios en la membrana sinovial, probablemente irreversibles que favorecen el desarrollo de la artropatía. Insistir en la importancia del manejo precoz y efectivo del primer episodio.

9.3.1 Terapia de reemplazo

- Dosis de ataque: Aumentar el factor a 30-40%.
- Administrar el factor deficiente en cuanto llegue el enfermo al centro asistencial.

9.3.2 Dosis de mantención

Continuar con dosis diaria manteniendo un nivel mínimo de 20% de factor, por 5 a 7 días. Control ecográfico articular para certificar ausencia de hemartrosis, antes de suspender el tratamiento.

9.3.3 Terapia asociada

- Frío local intermitente las primeras 24 horas.
- Analgesia: Paracetamol.
- Reposo articular, mínimo 24 horas, para protección y prevención.
- Inicio precoz de ejercicios, sin carga, supervisados para potenciar musculatura.

9.4 HEMARTROSIS RECIDIVANTE

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

El personal médico como el paciente 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.

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

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

9.4.2 Dosis de mantención

- Continuar con dosis diaria de factor para mantener un nivel mínimo de 20%, por 3 días.
- Evaluar necesidad de profilaxis.

9.4.3 Terapia Asociada

- Frío local intermitente las primeras 24 horas.
- Analgesia: Paracetamol.
- Mejor Reposo articular liviano hasta resolución del dolor.
- Fisioterapia: Iniciar a las 24 horas un programa individualizado y profilaxis secundaria.

10. FRACTURAS

El tratamiento de las fracturas requiere un remplazo inmediato con factor hasta un 50% y mantenerlo de 3 a 5 días [39].

11. HEMATURIA

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, por 2 días [28].
- 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.

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

12. EQUIMOSIS.

Habitualmente ceden con compresión y frío local, sin requerir terapia de reemplazo.

13. EPISTAXIS:

No requiere generalmente terapia de reemplazo y cede con compresión nasal o bien tapón nasal embebido en ácido tranexámico. Si la hemorragia persiste iniciar dosis de ataque elevando el factor a 40%. Puede ser necesaria una segunda dosis a las 24 horas. No otorgar el alta hasta que no esté confirmado por ORL, cese del sangrado, tener esta precaución sobre todo en niños [25,29].

Terapia asociada

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

14. HEMORRAGIA OFTÁLMICA:

- Es común asociada a trauma o infección.
- Requiere un reemplazo inmediato con factor [,29,26]
- Deben ser evaluados siempre por oftalmólogo.

15.COMPLICACIONES DE LA HEMOFILIA

15.1 TRATAMIENTO DE UNA ARTICULACION DIANA Y SINOVITIS CRONICA.

Se define la articulación diana como la hemartrosis recurrente en la misma articulación, 3 sangrados en tres meses.

La hemartrosis recurrente es causa de sinovitis crónica.

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

El tratamiento debe iniciarse oportunamente y con una dosis adecuada cuando el proceso se encuentra en fase de sinovitis, para evitar el daño articular [30,31].

La reducción de la hipertrofia sinovial es la clave para prevenir hemorragias recurrentes intra-articulares [30,31].

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 [36,37]

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

15.1.1 Tratamiento Conservador

- Profilaxis secundaria durante 6 semanas [32,33].
- Analgesia si es necesaria.
- Uso de férula, en 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 [34,35].

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 sinoviortesis.

15.1.2 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 frente a la sinovectomía quirúrgica, con un 75 a 80% de 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 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 Yttrium, 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, en el estadio I y II en clasificación de Arnold y Hilgartner. Y en estadio III discutible. Estadio IV y V no está indicada.

Requisitos del centro de medicina nuclear

- Realizar en centro de medicina nuclear autorizado, como es el Centro del Hospital de Clínicas.

- 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

- Administrar factor deficitario antes del procedimiento en dosis de 30 a 40% suficiente para asegura una buena hemostasia.

- Realizar procedimiento según protocolo.

- Reposo articular por 48 horas, en centro de asistencia que corresponda o Centro de Referencia .

- Iniciar rehabilitación a las 48 horas con ejercicios isométricos inicialmente y luego según pauta de fisioterapia.

- Administrar nueva dosis de Factor deficitario a las 24 y 48 horas, según indicación del hemoterapeuta encargado y protocolo vigente. La frecuencia de administración se ajusta a la situación clínica del paciente, así como también el uso de profilaxis posterior al procedimiento.

- Alta hospitalaria según protocolo.

- Control en policlínica en 8 días y luego mensualmente, hasta criterios de alta.

Sinovectomía quirúrgica

Resección de la sinovial hipertrófica por procedimientos quirúrgicos, con el objetivo de disminuir la frecuencia e intensidad del sangrado. Se realizara en casos de fallo de la RSV, por indicación de equipo tratante [37].

16. PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO

El pseudotumor hemofílico es básicamente un hematoma encapsulado. Se rodea de 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 pseudotumores que se diferenciaban por sus características clínicas [52].

16.1 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.

16.2 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 intraósea. 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.

16.3 Tratamiento

El manejo de pacientes con pseudotumor es complejo y debe ser evaluado en el centro de referencia [38].

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 hidroxiapatita.
- Cirugía en centro especializado, por traumatólogo entrenado

17. DIAGNÓSTICO DE INHIBIDORES

El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación más temida en hemofilia, secundaria al tratamiento sustitutivo. 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 con hemofilia A es de 12% con una incidencia de 30%. Para hemofilia B su prevalencia menor, siendo la incidencia de 3 a 7%. Los inhibidores son aloanticuerpos de tipo IgG que neutralizan la actividad del factor, pueden ser permanentes o transitorios y generalmente aparecen tempranamente después de 10 exposiciones al Factor y rara vez después de las 150 exposiciones.

Manifestaciones hemorrágicas en hemofilia moderada o leve hemofilia complicado por un inhibidor recuerda a los observados en pacientes con hemofilia adquirida A (debido a auto-anticuerpos contra FVIII), con un mayor predominio de sangrado mucocutáneo, urogenital y gastrointestinal [40].

La confirmación de la presencia de un inhibidor y cuantificación del título se lleva a cabo en el laboratorio, utilizando preferentemente el ensayo Bethesda modificado Nijmegen [41].

Se han clasificado los pacientes:

Altos respondedores:

Son aquellos que presentan respuesta anamnésica frente a la administración del factor y tienen un pico histórico máximo mayor o igual a 5 unidades Bethesda (UB) [27].

Bajos respondedores:

Son aquellos que no presentan respuesta anamnésica y que su título ha sido siempre por debajo de las 5 UB [27].

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 realizar el estudio de inhibidor:

■ Para los niños, los inhibidores deben ser examinados una vez cada 5 días de exposición hasta el 20 de días de exposición, cada 10 días de exposición entre el 21 y el 50 días de exposición, y por lo menos dos veces al año hasta 150 días de exposición. [42]

■ Para los adultos con más de 150 días de exposición, aparte de una revisión cada 6 meses, y ante cualquier falla para responder durante un tratamiento adecuado [27]

La terapia de reemplazo en una previamente sensible paciente es una indicación para evaluar un inhibidor [43].

■ También la medición del Inhibidor se debe hacer en todos los pacientes que han sido tratados intensamente durante más de 5 días, dentro de las 4 semanas siguientes a la última dosis.

■ Siempre antes de una cirugía o procedimiento invasivo de cualquier complejidad.

18. TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INHIBIDORES [51]

Manejo de la hemorragia en pacientes con inhibidores debe ser en consulta con un centro que tenga experiencia en su manejo [44].

Podemos dividirlo en dos:

1. Tratamiento de los episodios hemorrágicos
2. Tratamiento para la erradicación del inhibidor: inducción a la tolerancia inmune.

18.1 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. Factor VIII o IX: Dosis altas de Factor VIII se pueden utilizar en aquellos pacientes bajo respondedores, 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.

Cálculo de dosis de factor a administrar en pacientes bajo respondedor:

Hemofilia A

Dosis neutralizante de 25 UI/Kg. X número de UB + dosis para alcanzar el nivel terapéutico.

Frecuencia: cada 6 a 12 horas según monitorización clínica y de laboratorio.

Hemofilia B

Dosis neutralizante de 40 UI/Kg. X número de UB + dosis para alcanzar el nivel terapéutico.

Frecuencia: cada 12 a 24 horas según monitorización clínica y de laboratorio.

2. Factor VII recombinante activado (FrVIIa), Complejo protrombínico activado (FEIBA). La monitorización de la respuesta será únicamente clínica.

La terapia By-pass, FrVIIa 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.

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

Dosis de terapia By-pass:
CCPa 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.

19. INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA INMUNE (ITI):

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 [45]. 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 ITI.

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 ITI a todos los pacientes altos respondedores
- Comenzar ITI cuando el título inicial es menor 10 UB/ml.
- Tratar episodios hemorrágicos con factores By pass.
Altas dosis parecen más efectivas cuando el título máximo es mayor a 200 UB y, con independencia del título, en todos los casos acorta los tiempos de ITI
La ITI no debe ser interrumpida.

Los protocolos de tratamiento registran dosis de 30 a 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 ITI. 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 del tratamiento.

La ITI 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 ITI por unos meses más asegurando un estímulo mantenido al sistema inmune. Posteriormente se recomienda pasar a profilaxis para continuar con el estímulo antigénico.

Respuesta total a la ITI se define como:

- Inhibidor indetectable.
- 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 ITI 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.

20. FISIOTERAPIA Y REHABILITACIÓN

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO REHABILITADOR

Al ser la hemofilia una enfermedad crónica el paciente requiere múltiples necesidades y el tratamiento debe ser integral e interdisciplinario. Es importante la educación del paciente y de sus familiares directos. Hay que destacar la importancia de la consulta precoz con el fin de iniciar el tratamiento adecuado, evitando secuelas secundarias a sangrados. Se le deben enseñar las medidas prácticas para iniciar la terapéutica cuando se detecta el episodio hemorrágico, reposo funcional de la región del sangrado y crioterapia. Destacamos la importancia del trabajo coordinado por un equipo multidisciplinario.

En el área física es importante constatar rangos articulares, turgencia muscular, antropometría con cinta métrica de ciertas regiones de los miembros, postura y marcha. De acuerdo a lo hallado en esta evaluación se realizará un programa individualizado con el objetivo de mejorar fuerza, tono muscular, rango de movimiento y postura, evitando sobrecarga de rodilla, tobillo y codo.

El objetivo primordial de todo tratamiento es:

- Conservar y/o mejorar arcos de movilidad
- Conservar y/o mejorar fuerza muscular
- Evitar y/o corregir defectos de postura
- Evitar deformaciones de las articulaciones
- Conservar la integridad de las articulaciones

Rehabilitación en la hemartrosis

Objetivos del tratamiento:

- Detener el sangrado
- Eliminar el dolor
- Restaurar la función
- Prevenir deformidades

La detención del sangrado se logra con:

- Administración de factor sustitutivo precoz
- Inmovilización dependiendo de la identidad del sangrado.

El alivio del dolor se inicia con:

- Tratamiento sustitutivo precoz
- Uso de analgésicos (contraindicados los que tienen ácido acetilsalicílico).

Crioterapia cuando se detecta el sangrado, durante 20 minutos repitiendo cada hora, tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios.

Dentro de los métodos físicos analgésicos es de gran utilidad el uso del TENS (Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea). Se indica TENS convencional a alta frecuencia colocando los electrodos en forma transversa a la articulación, durante 30 min/día como mínimo hasta la desaparición del mismo, por lo que el número de

sesiones será variable.

Otra medida física es la inmovilización con vendaje durante las primeras 48hs.

Esta indicado el uso de férulas de extensión progresiva para corrección del flexo.

Se iniciaran ejercicios isométricos de la musculatura periarticular una vez que se ha logrado el alivio del dolor (habitualmente a las 48hs del inicio del cuadro hemorrágico).

En este momento está también indicado el US a dosis de 0.5W/cm2 al día con mínimo de 7 siete sesiones. El US en la hemartrosis actúa mediante tres mecanismos: efecto térmico con acción a nivel circulatorio y metabólico, efecto mecánico con transmisión de vibraciones y micromasaje celular profundo, efecto coloidosmótico mediante el cual transforma un gel en solución.

Una vez que remite el proceso inflamatorio agudo se inicia la cinesiterapia activo-asistida. De requerirse movilización pasiva se puede realizar bajo tratamiento sustitutivo.

En los casos de hemartrosis de MMII la deambulacion del apoyo se comienza una vez corregido el flexo, no es necesario llegar a una tasación muscular con valor 3 para iniciar la deambulacion dada la discordancia entre la tasación y la fuerza que existe en estos pacientes. La reeducación de la marcha se comienza cuando se alcanza un valor muscular de 3.

Otra opción terapéutica es la hidroterapia con realización de ejercicios subacuáticos o de reeducación subacuática útiles en estos pacientes para mejorar las funciones del movimiento.

Hemorragias recurrentes, sinovitis crónica y artropatía

Como consecuencia de los sangrados a repetición y la falta de un tratamiento precoz y adecuado se produce una inflamación con hiperplasia e hipervascularización de la membrana sinovial, cambios físico-químicos de la membrana sinovial favoreciendo todo esto la degeneración del cartilago articular, lo cual tiene como consecuencia, las deformidades características de cada articulación.

Las deformidades más frecuentes observadas en cada articulación son:

HOMBRO	Deformidad en varo, por atrofia de la cabeza humeral y/o agrandamiento de la misma.
CODO	Aumento de la cabeza del radio y de la cabeza olecraneana que llevan a subluxaciones
MUÑECA	Luxación de la articulación radio-cubital distal
CADERA	La coxa valga es lo más frecuente por necrosis avascular de la cabeza femoral
RODILLA	Deformidad en valgo o varo por aumento de los cóndilos femorales, subluxación posterior de la tibia
TOBILLO	Deformación en valgo por aumento de las epifisis
MANOS Y DEDOS	No son frecuentes las deformidades. Se ha observado deformidad de los dedos en cuello de cisne.

- Artropatía Hemofílica
 - Tumefacción con modificación de los relieves óseos normales.
 - Limitación permanente de los movimientos articulares.
 - Hipertrofia de los músculos periarticulares
 - Etapas muy avanzadas dolor permanente
- En la etapa de sinovitis crónica se presenta un cuadro clínico caracterizado por:
- Tumefacción dolorosa sin elementos inflamatorios
 - La tensión está ausente y lo que se palpa es la sinovial
 - El rango de movimiento esta disminuido

Diagnóstico:

Es fundamentalmente clínico y radiológico. El diagnostico clínico se basa en constatar si existe deformidad, presencia de alteraciones de los relieves óseos presencia de crujidos a la movilización y disminución del rango articular.

De la valoración clínica destacamos:

Evaluación del dolor:

Uso de la escala visual analógica (EVA) en:

- Estación de pie
 - Inicio de la marcha
 - Uso de analgésicos, uso de terapia física
- Balance articular, fuerza y trofismo muscular, análisis de la postura y marcha.

Para realizar la valoración radiológica solicitamos estudio radiológico convencional de la articulación comprometida con enfoques en proyección anteroposterior y perfil. Otros métodos diagnósticos son: ecografía, TAC y RNM.

Tratamiento:

El mejor tratamiento de la artropatía hemofílica es su prevención. Enfatizar sobre la consulta precoz frente a los episodios hemorrágicos con el fin de iniciar el adecuado, evitándose las internaciones prolongadas y las secuelas secundarias a los sangrados. La sinovitis puede ser controlada con tratamiento profiláctico temprano.

Atrofia muscular

En reposo el musculo pierde entre 3-5% de su fuerza cada día. Los músculos de los MMII pierden fuerza al doble de la velocidad que en los MMSS.

En rehabilitación, para lograr la recuperación del trofismo, tono y fuerza, contamos con distintos recursos:

a) Estimulación eléctrica:

Corrientes de pulsos farádicos y corrientes con pulsos tetanizantes. Especialmente indicados en el tratamiento del paciente hemofílico pues permiten aumentar la contracción y fuerza muscular sin generar tensión articular.

b) Cinesiterapia:

Estimulación de la sensibilidad propioceptiva

Ejercicio isométrico de músculos periarticulares. Útiles en las primeras etapas posteriores

al sangrado ya que se consigue aumentar la fuerza muscular sin necesidad de movimiento articular.

Movilización activa, al comienzo ejercicio sin carga en todo el posible arco de movimiento, con o sin incidencia de la gravedad, luego se continua con ejercicios de fortificación procurando el equilibrio de los diversos grupos musculares.

Retracción de partes blandas y acortamiento muscular

La inmovilización articular da una pérdida de elasticidad, engrosamiento y acortamiento de la cápsula articular y ligamentos así como acortamiento articular.

El tratamiento consiste en:

Maniobras de elongación suave y progresiva

Ejercicios flexibilizantes o de estiramiento. Son realizados activamente por el paciente.

Estimulación de la sensibilidad propioceptiva.

Para mejorar los resultados se pueden utilizar férulas de posición progresivas.

Reeducación postural global: Es la reeducación por medio de cadenas estáticas posturales.

Está dirigida a restablecer el equilibrio muscular y por tanto la alineación correcta de los diversos segmentos del cuerpo.

Corregir actitudes viciosas por acortamiento músculo ligamentario por medio de elongaciones.

Mejorar potencia, tono y fuerza muscular.

Ganar amplitud en el movimiento mediante flexibilización

Adquisición de reflejos posturales correctos, concienciación frente espejo

Aliviar musculatura contracturada por medio de ejercicios de relajación.

Ejercicios respiratorios adecuados a cada paciente.

Actividad física y deportes:

Debemos integrarlos a las actividades deportivas propias de su edad y grupo socio-cultural tratando de orientarlos a elegir los deportes menos violentos y de menor contacto físico. Deben integrarse a la gimnasia escolar siempre que no haya sangrado agudo o artropatía crónica.

El deporte de elección es la natación, tiene menos oportunidades de producir traumatismos y trabajan todos los músculos y articulaciones. La bicicleta es un buen ejercicio como recreación y tonifica el cuádriceps.

Antes de comenzar con el deporte es conveniente realizar un reacondicionamiento físico adecuado para comenzar en mejores condiciones [53]

21. ODONTOLOGÍA

Generalidades y definición clínica

El paciente con hemofilia, debe iniciar controles periódicos con odontólogo quien educará para la incorporación de hábitos de higiene bucodental. Los procedimientos invasivos y las exodoncias son la principal causa de uso de factores comerciales en odontología. Exámenes de rutina y limpiezas no profundas no requieren terapia de reemplazo.

21.1 Terapia de reemplazo

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

21.2 Dosis de Ataque: Elevar nivel de factor entre 20- 30 %. Unica dosis.

21.3 Terapia Asociada

■ Reposo

■ Régimen Blando

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

21.4 Terapia de reemplazo

Extracciones dentales

21.5 Dosis de Ataque

Piezas temporales, elevar el factor deficitario entre 20- 30 %.

Piezas definitivas aumentar factor a 40%.

Dosis única y pudiéndose repetir según evolución.

21.6 Terapia Asociada

■ Reposo

■ Acido tranexámico: 25-50mg/kg/día/vo repartido en tres dosis por 10 días.

■ Sellante de fibrina.

■ En la caída de los dientes temporales utilizar hielo y presión. Puede complementarse con gasa embebida en ácido tranexámico.

22. CIRUGÍAS

22.1 Procedimientos quirúrgicos mayores

I Idealmente las cirugías si son mayores debieran realizarse en un centro de referencia para tratamiento del paciente con hemofilia. El lugar donde se realicen estos tratamientos deben ser capaces de realizar estudio de inhibidores y medición del nivel del factor deficitario, para disminuir riesgos y optimizar el consumo de los factores liofilizados .

I 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.

I Elevar el nivel calculado de factor entre 80% y 100% para la hemofilia A y hemofilia B.

I Mantenga un nivel apropiado de factor (mayor a 50%) durante 5 a 7 días para cirugías menores, y de 10 a 14 días para cirugías mayores; y hasta de 6 semanas para procedimientos ortopédicos. Pudiéndose utilizar en infusión continua.

22.2 Procedimientos invasivos

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

23.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.

Derivación del paciente al centro de referencia:

- 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.

Realizar los siguientes estudios:

1. Radiografías: Para evaluación del estado articular. Con la radiografía podemos hacer la evaluación de compromiso según escala de Peterson y cols.
2. Ecografía: Evaluación y control de crecimiento sinovial.
3. Resonancia nuclear magnética, evaluación de sinovitis, crecimiento sinovial, daño de meniscos, quistes, compromiso de cartílago.
4. Tomografía 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:

- 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).

24. ASPECTOS PSICOSOCIALES

Las personas con hemofilia y sus familias requieren apoyo psicológico y social para hacer frente a una enfermedad crónica, con frecuencia dolorosa y que en ocasiones puede poner en peligro la vida. Si bien es fundamental abordar esta patología desde el punto de vista médico no debemos olvidar que cada paciente con hemofilia es único, con su historia y antecedentes lo que hace necesario escuchar y atender las emociones que él y su familia transitan ante el diagnóstico de la hemofilia. Por tal motivo el abordaje debe hacerse desde el comienzo en forma integral con la participación de un equipo multidisciplinario.

Las siguientes son directrices para ayudar a personas con hemofilia y sus familias a enfrentar los aspectos psicosociales de este trastorno. Al dar la noticia sobre el diagnóstico hable de ello en términos sencillos y permítale expresar sus sentimientos respecto a la noticia. Lo que necesita es la tranquilidad de saber que hay ayuda y tratamiento disponibles. Ayude al paciente y su familia a poner en orden sus emociones. Proporcione atención y apoyo pacientemente. Cuando un paciente tenga que someterse a cualquier tipo de intervención, explique el procedimiento cuidadosamente y en términos que pueda comprender. Sea franco respecto al grado de dolor y posibles complicaciones. Responda las preguntas que el paciente y su familia pueda tener.

Enfrentar una enfermedad crónica llevará su tiempo y pasará por las etapas características de las enfermedades crónicas, pero una vez iniciado el proceso de aceptación de la enfermedad se podrá trabajar en la buena adherencia al tratamiento propuesto. Reconozca los síntomas y ayude al paciente a superar esta etapa de su vida. Proporcione sugerencias y apoyo para poder establecer una comunicación clara y abierta en una relación de confianza entre el equipo de salud, el paciente y ambos padres.

Cuando el diagnóstico es al nacer, inicie el trabajo de información inmediatamente respetando los tiempos que puedan marcarnos. Tenga en cuenta que un diagnóstico de enfermedad, de pérdida de salud es una herida narcisista en los padres y genera el proceso de duelo inevitable. Debemos durante este periodo hacer un seguimiento manteniendo encuentros o comunicación telefónica evitando que nieguen la situación y abandonen el contacto con el equipo y el tratamiento establecido.

Si logramos que los padres y la familia del paciente acepten el diagnóstico de la hemofilia, el proceso educativo está iniciado.

El trabajador social también, desde su área de trabajo, debe proporcionar apoyo al paciente y a la familia. Es importante contar con el apoyo de Asociaciones, grupos y familiares de personas con hemofilia, que compartan su experiencia, vivencias e historias que permitan mostrar que otras personas han pasado situaciones similares y las han resuelto favorablemente.

Vida cotidiana

Las personas con hemofilia pueden realizar tareas y actividades comunes y, por ende, debe animárseles a que participen en actividades productivas y recreativas en sus hogares, estudios, trabajo y áreas recreativas. Debemos, en primera instancia, remarcar todas las cosas que las personas con hemofilia pueden realizar, y en segunda instancia ayudar a desarrollen un sentido de cuidado frente a las situaciones que le eneren riesgos innecesarios. Así ayudaremos que el paciente por decisión propia desarrolle el potencial de cosas que si puede hacer.

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

Para la persona con hemofilia

Debe animarse a la persona con hemofilia a:

- Aceptarse a sí misma como una persona con una enfermedad crónica, diagnosticada, con un tratamiento adecuado que puede desempeñarse con éxito en la sociedad, Mas allá de este trastorno
- Aceptar sus propias fortalezas y limitaciones y no culparse a sí misma o a otros por tener hemofilia.
- Pensar y actuar positivamente. Continuar con sus estudios, trabajos y tareas cotidianas eligiendo actividades que conllevan menor riesgo de lesiones.
- Desarrollar la autonomía y el autocuidado.
- Sentirse confiado para compartir con un familiar o amigo los sentimientos y experiencias relacionados con su enfermedad.
- Siempre contar con números telefónicos o direcciones de personas, y centros de salud donde se asistan que pueden proporcionar información inmediata y atención médica necesaria, cuando se requiera.

Para la familia

- El paciente y todos sus familiares deben reconocer y aceptar la presencia de la hemofilia en la familia.
- Debemos incluir al padre en las actividades y cuidados del niño con hemofilia, evitando que la tarea recaiga únicamente en la figura de la madre.
- La superprotección, así como la excesiva permisividad generará, en el primer caso, que el paciente se sienta temeroso, inútil e incapaz de cuidarse por sí solo. En segundo, caso por temor a contrariarlo por “su enfermedad” facilitaran que se convierta en un paciente caprichoso, irritante, asumiendo riesgos frecuentes e innecesarios.
- Los padres deben, a través de la información y la educación, aprender a manejarse frente a situaciones de riesgo, desarrollando un estilo de afrontamiento tranquilo y seguro. Si los padres reaccionan desde el temor y el descontrol, el niño aprenderá ese modelo. Por eso es importante, desde el comienzo, trabajar con los padres para que aprendan a convivir con la hemofilia y manejen la incertidumbre y ansiedades que les genera.
- El niño/adolescente con hemofilia tiene capacidad para participar en la toma de decisiones, ello significa dejarlo participar, saber su opiniones, escucharlas, negociar, llegar a acuerdos, en lugar de imponer.

continua Para la familia

- Cada miembro de la familia debe recibir por lo menos información básica sobre las dimensiones física, emocionales y sociales de la hemofilia.
- Los miembros de la familia deben estar conscientes de los cambios emocionales o de actitud de la persona con hemofilia, ya que éstos pueden indicar estrés relacionado con episodios hemorrágicos, dolor físico o dificultades emocionales que podrían requerir intervención inmediata.
- Los miembros de la familia, como proveedores de cuidados, deben tratar de conservar la calma cuando el paciente presenta hemorragias, dolor y otras manifestaciones y síntomas de la hemofilia, a fin de demostrar que esta enfermedad puede atenderse con calma en el hogar o en cualquier otro lado.
- Los miembros de la familia deben saber reconocer los casos en los que se requiera atención médica u hospitalización y estar disponibles para prestar ayuda inmediata.
- Siempre debe animarse a la persona con hemofilia a socializar con otros miembros de la familia y de la comunidad.
- Deben fomentarse actividades tanto interiores como al aire libre, con menor riesgo de lesiones o daño para la persona con hemofilia.
- Un niño pequeño con hemofilia que es muy activo generalmente presenta numerosos moretones. Los padres podrían ser erróneamente acusados de maltrato o abuso físico del menor.

Para la comunidad

- La comunidad en la que se ha identificado un miembro con hemofilia debe recibir información y educación sobre hemofilia, siempre que el paciente y la familia estén de acuerdo con ello. De esta forma, los miembros de la comunidad tendrán más participación al momento de responder a las necesidades de las personas con hemofilia.
- Los miembros de la comunidad deben estar perfectamente informados de que la hemofilia no es una enfermedad contagiosa y, por lo tanto, debe estimularse a las personas con hemofilia a participar en cualquier actividad comunitaria.
- Promover que la persona con hemofilia y su familia se pongan en contacto con la Asociación de Hemofilia del Uruguay.

25. MANEJO GLOBAL DEL PACIENTE CON HEMOFILIA

Introducción:

El seguimiento del paciente portador de hemofilia deberá ser realizado por pediatra y médico especialista en medicina transfusional; siendo fundamentales además para un abordaje integral del paciente la valoración por traumatólogo, odontólogo, fisioterapeuta, licenciado en trabajo social y equipo de salud mental. Se requiere abordar adecuadamente los aspectos médicos, psicológicos y sociales del paciente y su familia siendo éste un aspecto fundamental para lograr una correcta adherencia al tratamiento y a los controles; sabiendo que en la actualidad con un seguimiento y tratamiento adecuados la sobrevivencia de éstos pacientes es similar a la de la población general [48].

Controles ambulatorios:

El control del niño con coagulopatía será realizado por el pediatra y el médico especialista en medicina transfusional en policlínica y deberá incluir:
 Consejería y asesoramiento al paciente y su familia: siendo éste uno de los pilares más importantes del seguimiento, ya que la adherencia al tratamiento y controles estará supeditada a la calidad de información que se le brinde al paciente y su familia [48-55].

Objetivos del control:

1. Prevención de hemorragias: es el principal objetivo a lograr, se procurará de ser posible evitar los traumatismos lo cual conllevará en algunos casos a realizar modificaciones en el estilo de vida, sabiendo que también pueden producirse hemorragias en forma espontánea [48-55].

2. Tratamiento oportuno de las hemorragias:

En el caso de que el paciente sufra un traumatismo, recordar que las hemorragias agudas deben recibir tratamiento precoz, siendo lo ideal en las primeras 2 horas posteriores al traumatismo. Algunos pacientes reconocen los primeros síntomas de una hemorragia aún antes de presentar manifestaciones clínicas “aura” por lo que la consulta en esa etapa temprana permitirá realizar tratamiento precozmente y se generará un menor daño tisular [55].

El tratamiento estará dirigido a conservar la integridad de la función locomotora, mejorando el pronóstico de la artropatía crónica a fin de llegar a una edad adulta autosuficiente, productiva y con buena calidad de vida mediante programas de tratamiento oportuno [56].

Todas las hemorragias graves deberán recibir tratamiento hospitalario por lo que se deberá entrenar a la familia para consultar precozmente realizando especial énfasis en pacientes que viven en zonas alejadas de los centros de salud.

3. Identificación del paciente con coagulopatía:

Se deberá recomendar que los pacientes lleven consigo una identificación fácilmente accesible que indique tipo de coagulopatía, gravedad, tratamiento y datos de contacto con el/los médicos tratantes a fin de no retrasar el inicio de tratamiento en caso de ocurrir una emergencia [55].

4. Vacunación del paciente con coagulopatía:

En lo que respecta a la vacunación, los niños con coagulopatías pueden y deben recibir las vacunas que integran el certificado esquema de vacunación, la única salvedad es que no pueden recibirlas por vía intramuscular sino subcutánea profunda [55].

5. Ejercicio y actividad deportiva:

En lo referido a la actividad deportiva deberán fomentarse las actividades de bajo impacto como la natación y se evitarán los deportes de contacto como fútbol, rugby y luchas. Se procurará la participación de los niños en actividades estructuradas donde se cuente con equipo protector y profilaxis previa necesaria [48,55].

Frecuencia de los controles:

Además de los controles pediátricos que se realizan de rutina con una frecuencia acorde a la edad del niño, los pacientes son controlados en policlínica de hemoterapia en forma coordinada previamente o en caso de sangrado agudo de manera directa.

Los niños en profilaxis deben concurrir semanalmente a recibir factor. En forma bianual se realiza dosificación de factor en déficit, de inhibidores y serología para enfermedades transmisibles tales como HIV, Chagas, Hepatitis a virus B y C y HTLV- 1 y 2 [55].

El pediatra y el médico hemoterapeuta en el control deberán guiar las interconsultas con el resto del equipo multidisciplinario realizando especial énfasis en:

I Control odontológico: Desde la policlínica el pediatra coordinará los controles odontológicos periódicos recordando que los niños con coagulopatías son un grupo prioritario para el cuidado dental y oral, dado que una hemorragia posterior a un tratamiento odontológico puede causar complicaciones graves y hasta fatales [48,55].

Se realizarán las siguientes recomendaciones:

Iniciar el control odontológico y la instrucción en cuidados orales preventivos siguiendo las recomendaciones de la Pauta Nacional de Salud Bucal vigente.

Cepillado dental como mínimo 2 veces al día, utilizando pastas dentales fluoradas, enjuagues bucales e hilo dental para controlar la placa bacteriana.

En el caso de requerir la realización de algún procedimiento como inyección profunda, extracciones, implantes dentales o cualquier otro procedimiento que involucre al hueso; sólo se podrá realizar con niveles adecuados de factor.

Las infecciones orales deben recibir antibiótico en forma profiláctica previo a realizar cualquier procedimiento quirúrgico.

Se requerirá una evaluación dental integral a la edad de 12 o 13 años a fin de decidir la mejor forma de prevenir los problemas causados por dientes superpuestos, terceros

molares u otros.

Luego de una extracción dental debe ingerirse una dieta blanda y líquidos fríos durante. Previo a la realización de cualquier procedimiento se deberá consultar con médico hemoterapeuta el cual dependiendo de la severidad de la enfermedad podrá indicar tratamientos tópicos o terapias de reemplazo con factor [48,55].

I Abordaje Psicosocial: Los niños con coagulopatías y sus familias requieren apoyo psicológico y social para afrontar una enfermedad crónica, con una alta carga de morbilidad dada principalmente por secuelas físicas que pueden afectar las actividades diarias o son causa de periodos repetidos de hospitalización o visitas ambulatorias frecuentes [48,55,].

La etapa pediátrica del paciente con coagulopatía constituye uno de los periodos más importantes en su vida, ya que refleja en gran parte la evolución de la enfermedad con la que ha de aprender a convivir [57].

Existen factores que inciden positiva o negativamente en el desarrollo de un niño con coagulopatía y pueden clasificarse en factores de riesgo y factores de protección. Uno de los factores de riesgo inherentes a las pautas de educación familiar es la sobreprotección por parte de los padres por temor fundamentalmente a los accidentes hemorrágicos. Es esencial el comportamiento de los padres ya que pueden amortiguar o amplificar los problemas inherentes al crecimiento con una enfermedad crónica. Por éste motivo resulta imprescindible el trabajo en conjunto con el niño y su familia a fin de poder ofrecerles herramientas que faciliten el afrontamiento de la enfermedad [58-59].

La valoración por licenciado en trabajo social resulta imprescindible dado que será necesario establecer la accesibilidad a centros de salud dado que la mayoría de los niños en nuestro país se encuentran en profilaxis lo que implica que deben concurrir semanalmente al Centro Hospitalario para recibir factor y control con médico especialista en medicina transfusional. De dicha valoración surgirán las dificultades que pueda tener esa familia para afrontar los controles y tratamiento del niño y en aquellas familias de alta vulnerabilidad social se podrán utilizar los programas de seguimiento para niños de alto riesgo [48,55].

Consulta en el ámbito hospitalario:

Frente a la consulta en emergencia del paciente con coagulopatía independientemente del motivo de consulta se deberá de inmediato notificar al médico Hemoterapeuta de guardia.

Las hemorragias espontáneas o secundarias a traumatismos son los motivos de consulta de mayor importancia, recordando que las localizaciones más frecuentes de las mismas son hemartrosis (70-80%) y las musculares y de tejidos blandos (10-20%).

Las hemorragias de extrema gravedad que ponen en riesgo la vida son las de sistema nervioso central, gastrointestinales, cuello, garganta y las secundarias a traumatismos graves [48,55].

Frente a la consulta del paciente que sufrió un traumatismo o en la que se presume una hemorragia aguda se deberán iniciar medidas de soporte de acuerdo a la clínica

del paciente y simultáneamente se decidirá en conjunto con el médico especialista en medicina transfusional los métodos de evaluación diagnóstica más adecuados a realizar y la oportunidad de su realización. En el caso de hemorragias graves localizadas en cabeza, cuello, tórax, regiones abdominales y gastrointestinales el tratamiento se deberá iniciar de inmediato, aún antes de completar la evaluación [48,55].

En el caso de que el paciente requiera analgesia, se deberán evitar los antiinflamatorios no esteroideos, pudiéndose usar con seguridad los inhibidores selectivos de la COX-2 tales como el meloxicam. El uso de ácido acetil salicílico está contraindicado así como también la administración de cualquier fármaco por vía intramuscular [55].

En los pacientes en los que se debe realizar cualquier procedimiento invasivo como toracocentesis, punción lumbar o cirugías no prioritarias siempre se realizará con la preparación adecuada y el aval del especialista en coagulopatías.

En suma: Sólo se podrá asegurar un adecuado seguimiento del paciente con Hemofilia, trabajando en conjunto en un equipo multidisciplinario. Cuando las consultas son por patología aguda se deberá tener un alto nivel de sospecha de complicaciones potencialmente graves y nunca retrasar la convocatoria al médico especialista en medicina transfusional.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

- 1 Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).
- 2 White G, Rosendaal F, Aledort LM, LusherJM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *ThrombHaemost* 2001; 85: 560
- 3 Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, SoucieJM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010; 16: 20–32.
- 4 Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler Det al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995; 73: 691–701.
- 5 Kasper CK, Mannucci PM, Boulyzenkov Vet al. Haemophilia in the 1990s: principles of treatment and improved access to care. *Semin Thrombosis Haemostas* 1992; 18: 1–10.
- 6 Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979; 1:469–70.
- 7 Remor E, Ulla S, Ramos J, Arranz P, Hernandez Navarro F. La sobreprotección como un factor de riesgo en la reducción de la autoestima en niños con hemofilia. *Psiquis*, 2003; 24 (4): 191-196.
- 8 Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006; 108: 52–6.
- 9 Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, PollardD, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008; 14: 56–64.
- 10 Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 164–8.
- 11 Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 651–62.
- 12 Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, BhatlaN, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha feto protein. *Prenat Diagn* 2007; 27: 139–42.

- 13 Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008; 14:584-92.
- 14 Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 264-74.
- 15 Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual*, 2nd edn. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010.
- 16 Clinical and Laboratory Standards Institute. *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays: Approved Guideline*, 5th edn. CLSI H21-A5, Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute, 200
- 17 Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:786-93.
- 18 Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:752-9.
- 19 Clinical and Laboratory Standards Institute. *One Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved Guideline—Second edition*. CLSI H47-A2. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008
- 20 Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008; 140: 378-84.
- 21 Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010; 16: 625-31.
- 22 Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1963-6.
- 23 Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16:360-2.
- 24 Mittal R, Spero JA, Lewis JH et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985; 88:515-22.
- 25 Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995; 21: 531-8.
- 26 Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophilic patient. *Ann Emerg Med* 1980; 9: 476-9.
- 27 A. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser- Bunschoten. *Guidelines for the management of hemophilia*. *Haemophilia* 2013; 19:1-47.
- 28 Quon DV, Komnkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16: 683-5.
- 29 Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010; 39: 158-65.
- 30 Llina's A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl. 5): 121.
- 31 Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010; 6: 37-42.
- 32 Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18: 8-16.
- 33 Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl.3): 26-31.
- 34 Blamey G, Forsyth A, Zourikian N et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia - a global perspective. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl. 5): 136-45.
- 35 Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009; 15: 43-54.
- 36 Llina's A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl. 3): 177-80.

- 37 Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005; 29: 296-300.
- 38 D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009; 15:253-60.
- 39 Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2002; 8: 104-11.
- 40 Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998; 4: 558-63.
- 41 Meijer P, Verbruggen B. The between laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 786-93.
- 42 de Moerloose P, Fischer K, Lambert T et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18: 319-25.
- 43 Berntorp E, Collins P, D'Oiron R et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011; 17: e202-10.
- 44 Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133: 591-605.
- 45 DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 1): 216-25.
- 46 V.S. Blanchette. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010; 16:181-188.
- 47 Textbook of haemophilia. Second edition. Edited by Cristine Lee, Erik Berntorp, Keith Hoots. Willey Blackwell. 2010. Emergency management of hemophilia. 57; 394-400.
- 48 Guía clínica hemofilia. Chile. 2010.

Ministerio de salud. Subsecretaria de salud publica.

- 49 T.T. Biss, A. R. Chan, V. S. Blanchette. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia* (2008), 14923-93.
- 50 Leslie, Raffini and Catherine Manno. *bjh review. Modern management of haemophilia arthropathy.* 2007, 136; 777-787.
- 51 Diagnostico y tratamiento de la hemofilia congénita con inhibidores. Consenso Latinoamericano. Grupo Clotting.
- 52 H.A. Caviglia, F. Fernandez Palazzi, M. S. Gilbert. Haemophilia pseudotumor of the limbs and their percutaneous treatment. *Haemophilia* 2002, 8; 402-406.
- 53 "Manual Latinoamericano de Atención al Paciente con Hemofilia" Editado por Dr. Federico Fernández Palazzi, año 2008, Caracas, Venezuela.
- 54 El apoyo emocional en hemofilia. P. Arranz. M. Costa. R. Bayés. H. Cancio. M. Magallón. F. Fernández. 2ª Edición. 2000.
- 55 World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of Hemophilia. [online]. Montreal: 2005. Obtenido de: www.wfh.org.
- 56 Esparza Flores M. Tratamiento preventivo y domiciliario de la Hemofilia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (1): 139- 141.
- 57 Sagarra Veranes M. Sangramientos más frecuentes en los primeros 30 meses de vida de los hemofílicos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [en línea]. 2004 Abr [citado 2013 Sep 09] ;20(1): Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php>.
- 58 Sarmiento S, Carruyo de Vizcaíno C, Carrizo E, Vizcaíno C, Arteaga-Vizcaíno M, Vizcaíno G. Social functioning and psychopathologic risk factors in hemophilic children. *Rev. méd. Chile* [en línea]. 2006 Ene [citado 2013 Sep 09] ;134(1): 53-59. Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?://www.scielo.cl/scielo.php.