

GUÍA CLÍNICA

Hemofilia

SERIE GUÍAS CLINICAS MINSAL N°41

2007

Citar como:

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Hemofilia. Santiago: Minsal, 2007”.

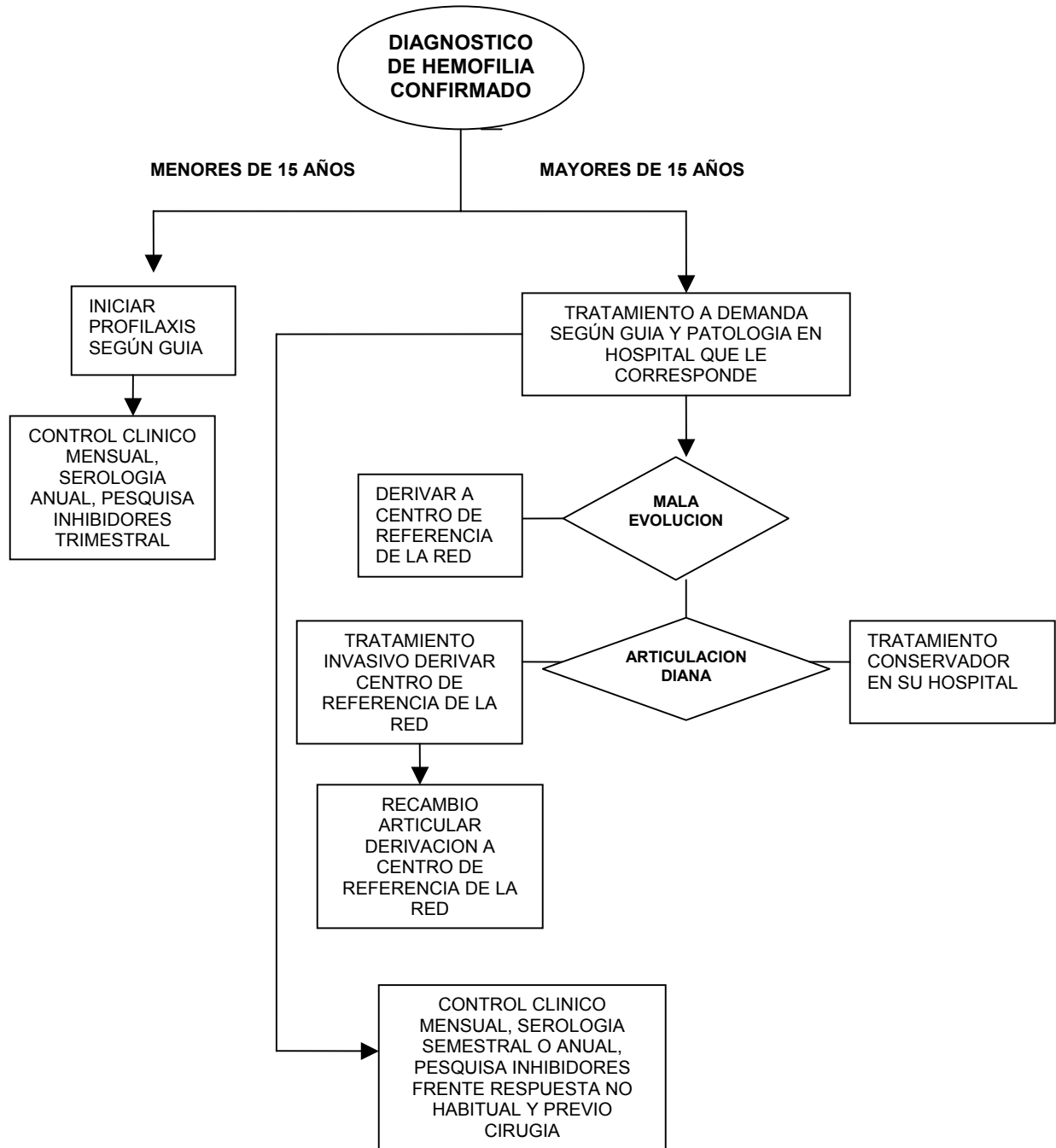
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha de publicación: Agosto 2007

INDICE	PAGINA
Flujograma	5
Recomendaciones Clave	6
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud	8
1.2 Alcance de la guía	10
a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía	10
b. Usuarios a los que está dirigida la guía	10
1.3 Declaración de intención	10
2. OBJETIVOS	11
3. RECOMENDACIONES	12
Preguntas clínicas abordadas en la guía	12
3.1 Sospecha diagnóstica	13
3.1.1 Paciente de cualquier edad con hemorragias espontáneas o desproporcionadas al evento traumático.	13
3.1.2 Paciente embarazada portadora de hemofilia o con sospecha de portadora	14
3.2 Confirmación diagnóstica	15
3.3 Tratamiento	17
A. Profilaxis	17
1. Profilaxis Primaria:	17
2. Profilaxis secundaria:	19
B. Hemorragia graves con riesgo vital	19
1. Sistema nervioso central	19
2. Hemorragia digestiva	20
3. Hemorragias de garganta, cuello, boca, y amígdalas	21
C. Hemorragias graves sin riesgo vital	22
1. Hemartrosis	22
a) Hemartrosis aguda inicial	23
b) Hemartrosis aguda establecida	23
c) Hemartrosis recidivante	24
d) Tratamiento de la primera hemartrosis	25
e) Tratamiento de la sinovitis crónica	26
2. Hematomas musculares	27
a) Hematoma agudo inicial	27
b) Hematoma establecido	27
c) Hematoma del psoas	28
d) Pseudotumor hemofílico	29
3. Hematurias	30
a) Hematuria alta	30
b) Hematuria baja	31
D. Hemorragia no graves	31
1. Equimosis	31
2. Epistaxis	32
3.4 Seguimiento	32
A. Diagnóstico y tratamiento de inhibidores	32
B. Kinesiterapia y rehabilitación	33
3.5 Situaciones especiales	36
a. Odontología y maxilo facial.	36

b. Cirugias	37
c. Manejo ginecoobstétrico de madres y hermanas portadoras o probables portadoras de hemofilia	38
4. DESARROLLO DE LA GUIA	39
4.1 Grupo de trabajo	39
4.2 Declaración de conflictos de interés	40
4.3 Revisión sistemática de la literatura	40
4.4 Formulación de las recomendaciones	40
4.5 Validación de la guía	40
4.6 Vigencia y actualización de la guía	41
ANEXO 1: definiciones y abreviaturas utilizadas en la guía	42
ANEXO 2: Niveles de evidencia y grados de recomendación	43
ANEXO 3: terapia de reemplazo	44
1. Concentrados liofilizados de factores de coagulación: (factor antihemofílico)	44
2. Crioprecipitado	45
3. Plasma fresco congelado	45
ANEXO 4: Terapia alternativa	46
1. Desmopresina (DDAVP).	46
ANEXO 5: Terapias coadyuvantes	48
1. Antifibrinolíticos.	48
2. Sellantes de fibrina.	49
3. Analgesia para el manejo del dolor agudo	49
ANEXO 6: Inmunizaciones en hemofilia	51
ANEXO 7: Accesos venosos	52
ANEXO 8: Traslado de muestras para estudio de titulación de factores y para determinación de inhibidores	53
ANEXO 9: Síntesis de evidencia	54
REFERENCIAS	57

DIAGRAMA DE FLUJO PARA TRATAMIENTO DE HEMOFILIA



Recomendaciones Clave

La enfermedad debe sospecharse en los varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia. La enfermedad puede presentar síntomas desde el periodo de recién nacido en las formas graves, o ser simplemente asintomática en las leves.

En los pacientes que debutan con hemorragias de riesgo vital, el traslado a un centro de atención de hemofilia debe ser realizado una vez estabilizado el paciente con la administración de plasma. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

El diagnóstico de hemofilia debe basarse en una anamnesis exhaustiva, asociada a exámenes de laboratorio generales y específicos. Entre éstos, la cuantificación de factor VIII y IX es la prueba que permite el diagnóstico de confirmación.

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

El manejo multidisciplinario de los pacientes y su familia es fundamental y está relacionado en forma directa con su calidad de vida y nivel de salud. El grupo debe ser dirigido preferentemente por un hematólogo pediátrico o de adultos con entrenamiento específico. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

En atención primaria o localidades alejadas o carentes de especialistas, el médico general puede tomar la función siempre que tenga una disposición activa favorable y haya sido capacitado en el manejo de estos pacientes. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

La Profilaxis Primaria está indicada en hemofílicos graves, con consentimiento de los padres, se instaura antes del inicio del daño articular, y se debe mantener a lo menos hasta los 15 años de edad. *GRADO DE RECOMENDACIÓN A.*

El comportamiento en cuanto a la frecuencia de sangrado en cada niño es distinto, por lo tanto, la profilaxis debe realizarse en forma individualizada con un régimen progresivo. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

La Profilaxis secundaria se realizará a los pacientes en los cuales ya se ha iniciado el daño articular. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

Las distintas formas de hemorragia en estos pacientes deben ser tratadas mediante terapia de reemplazo, y terapias asociadas.

- Después se realizan los exámenes y traslados a centros de mayor complejidad para su estudio. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*
- embargo, la diferencia la hace la necesidad de instaurar antes de cualquier procedimiento diagnóstico o de traslado a centro de mayor complejidad el inicio de la terapia de reemplazo y coadyuvante.

- Se deben concentrar todos los esfuerzos para prevenir que ocurran hemartrosis recidivantes, y que tanto el personal médico como el enfermo y su familia conozcan lo importante de realizar un tratamiento agresivo y adecuada rehabilitación para cortar el ciclo sangrado-sinovitis-sangrado que caracteriza a la articulación diana. Idealmente el tratamiento debe iniciarse agresivamente cuando el proceso se encuentra en fase de sinovitis, antes del daño articular. UNA REDUCCIÓN DE LA HIPERTROFIA SINOVIAL ES LA LLAVE PARA PREVENIR RECURRENTES HEMORRAGIAS INTRAARTICULARES.
- riesgo de obstrucción ureteral. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*
- agentes antifibrinolíticos.

En formas leves la Desmopresina es una terapia alternativa al tratamiento de reemplazo.

Las terapias asociadas incluyen el uso de ácido tranexámico, la inmovilización, kinesiterapia, sellantes de fibrina y los analgésicos.

El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación más grave derivada del uso de la terapia de reemplazo, especialmente con del uso de concentrados de factor antihemofílico recombinante o derivados plasmáticos. Los **Inhibidores de Bajo título** responden con dosis más alta del factor deficitario. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*, y los de **alto título** deben tratarse con concentrado de factor VII recombinante, en Hemofilia A y B o complejo protrombínico activado, sólo para Hemofilia A. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

La **kinesiterapia** en pacientes hemofílicos es parte integral del tratamiento especializado que ellos reciben. Se recomienda incorporar al paciente a un programa de tratamiento kinésico adecuado a cada etapa de su enfermedad, que incluya controles y medidas preventivas, intervenciones curativas, y tratamiento rehabilitador. Las intervenciones recomendadas incluyen especialmente ejercicios, mecanoterapia, y TENS. *GRADO DE RECOMENDACION B* Se recomienda además incluir hidroterapia, ultrasonoterapia, electroterapia, crioterapia (gel), y termoplásticos para confección de férulas de inmovilización. *GRADO DE RECOMENDACION C*

Idealmente las cirugías mayores debieran realizarse en un centro de referencia para tratamiento del paciente que padece de hemofilia, con capacidad para realizar estudio de inhibidores y medición del nivel del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía.

Se deben considerar además medidas especiales para el manejo ginecoobstetrico de madres y hermanas portadoras o probables portadoras de hemofilia.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

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

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

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

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

En hemofilia (A y B) se reconocen tres niveles de gravedad que están dados por el porcentaje de presencia del factor deficiente y con los cuales existe generalmente correlación clínica.

CLASIFICACIÓN SEGUN NIVEL DE FACTOR ANTI HEMOFÍLICO.

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

La hemartrosis o hemorragias intrarticulares representan entre el 65-80% de todas las hemorragias en hemofílicos³⁻⁴ y determinan en gran parte el deterioro de la calidad de vida,

especialmente en su presentación severa, ya que la evolución natural es hacia la llamada "Atropatía hemofílica"⁵ de curso crónico e invalidante.

Los pacientes hemofílicos con niveles de Factor VIII y IX por encima del 1% raramente presentan artropatía grave. A partir de esta observación se inició el concepto de "Terapia Profiláctica", que busca mantener niveles de F VIII > 1% con una infusión intermitente del Factor deficitario. La instalación de este tipo de tratamiento en los países desarrollados ha logrado mejorar el estado articular y la

invalidez secundaria en los pacientes hemofílicos severos, traduciéndose en una mejoría de la calidad de vida de ellos y sus familias.⁶⁻¹⁰

La mejora del tratamiento y el aumento de la expectativa de vida de los hemofílicos se vieron frenados durante los años 1982-86, por la transmisión del virus del SIDA a través de los concentrados de Factor. 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 conocido¹¹. La tendencia es a buscar un máximo de bioseguridad en los concentrados plasmáticos, llegando a productos de última generación recombinantes y libres de albúmina.

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

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

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

Magnitud del problema en Chile

En Chile existen 60 centros de atención que tratan a un total de 1.680 hemofílicos. Este dato se refiere solamente a los pacientes que ha consultado por problemas agudos y requieren tratamiento de sustitución. Se desconoce la prevalencia de pacientes leves o moderados poco sintomáticos, que en situaciones especiales (cirugía o trauma) podrían tener complicaciones graves si no se efectúa un tratamiento adecuado. La mayor proporción de pacientes se encuentra en el Área metropolitana (56%).

Existen pacientes en control con hepatitis B o C y VIH, pero no hay un sistema de registro, por lo que se desconoce la magnitud del problema. Tampoco existe un registro de pacientes con inhibidores de FAH.

El grado de invalidez, calidad de vida y capacidad laboral no han sido estudiados en la población general de hemofílicos chilenos.

Las causas de mortalidad en los pacientes hemofílicos chilenos están dadas, en primer lugar por la hemorragia intracraneana, luego por VIH y Hepatitis C; estas tres causas dan cuenta del 75% de la mortalidad.

1.2 Alcance de la guía

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

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

La guía se refiere a todo el ciclo de la enfermedad, y aborda principalmente el diagnóstico, tratamiento médico, quirúrgico y rehabilitación de estos pacientes. Excluye intervenciones de salud mental, y de consejo genético en portadoras.

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos
- Médicos pediatras
- Médicos Internistas

Profesionales que componen equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes hemofílicos:

- Médicos Traumatólogos
- Médicos Fisiatras
- Kinesiólogos
- Odontólogos

Médicos de atención primaria y unidades de emergencia

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

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

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y

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

2. OBJETIVOS

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

En ese contexto, sus objetivos son:

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

3. RECOMENDACIONES

Preguntas clínicas abordadas en la guía:

Sospecha diagnóstica

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

Confirmación diagnóstica

- ¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica?
- ¿Quién debe realizarla?
- ¿Qué exámenes deben realizarse?
- ¿Dónde deben realizarse?
- ¿Cuáles son las indicaciones para el estudio de los familiares del paciente?

Tratamiento

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

Seguimiento

- ¿Cuáles son los criterios de sospecha de desarrollo de inhibidores?
- ¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica de desarrollo de inhibidores?
 - ¿Quién debe realizarlo?
 - ¿Qué exámenes deben realizarse?
 - ¿Dónde deben realizarse?
- ¿Cuál debe ser el manejo de kinesioterapia y rehabilitación en estos pacientes?
- ¿Qué otros escenarios clínicos especiales deben ser considerados en estos pacientes?
 - ¿Cómo se debe manejar cada uno de ellos?

3.1 Sospecha diagnóstica

La enfermedad debe sospecharse en los varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia.

La edad de inicio de la sintomatología esta relacionada con el nivel de factor presente.

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

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

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

Escenarios de sospecha

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

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

Exámenes recomendados:

TTPA, TP, Hemograma con recuento de plaquetas.

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

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

Se recomienda el uso de antifibrinolíticos en sangrados de mucosa oral, nasal y digestiva. *GRADO DE RECOMENDACIÓN B*

El uso de plasma está reservado para aquellas situaciones de sangrado grave en un paciente con alta sospecha de hemofilia aún no clasificada. *GRADO DE*

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

Intervenciones no recomendadas:

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

En hemorragias de riesgo vital (ver más adelante), el traslado a un centro de atención de hemofilia debe ser realizado una vez estabilizado el paciente con la administración de plasma. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

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

No se recomienda ninguna intervención o estudio fetal en estas pacientes.

Manejo del RN inmediato:

- Muestra de cordón: en tubo citrato centrifugar y congelar el plasma a -70 °C para el estudio inicial del caso en centro de referencia nacional para diagnóstico de coagulopatías congénitas (red pública), u otro centro calificado. El diagnóstico post parto de hemofilia A puede realizarse al detectar una actividad disminuida de factor VIII en una muestra de sangre venosa periférica, idealmente de cordón para evitar punciones, de un recién nacido sospechoso. Se hace más difícil el diagnóstico de la hemofilia B, o deficiencia del factor IX, porque el recién nacido normal tiene bajos niveles de actividad de coagulación del factor IX, así como de todos los factores dependientes de vitamina K. Estos niveles se pueden mantener bajos hasta los 6 incluso 9 meses de edad.
- En estos RN está indicada además una ecografía cerebral para descartar HIC.
- El manejo posterior dependerá del resultado del estudio.

3.2 Confirmación diagnóstica

¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica?

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

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

La confirmación diagnóstica de hemofilia es responsabilidad del hematólogo.

Exámenes a realizar:

1. Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPK o TTPA).
Puede ser normal o prolongado en hemofilia A y B leves.
Un TTPK prolongado se observa también en portadoras de hemofilia, enfermedad de von Willebrand, déficit de otros factores de coagulación de la vía intrínseca y común, presencia de un inhibidor que incluye el anticoagulante lúpico.

Existen otras condiciones que alteran este examen y que pueden llevar a una sospecha diagnóstica equivocada, como es el manejo inadecuado de la muestra de sangre en la fase pre, intra y post analítica que resulta falso positivo y que debe descartarse.

2. Tiempo de protrombina (es normal).

3. **Cuantificación de factor VIII y IX es la prueba que permite diagnóstico de confirmación.**

4. El tiempo de sangría es normal. NO se debe realizar tiempo de sangría de IVY o de Duche si existe clínica sugerente de hemofilia, púrpura, trombocitopenia o durante un proceso hemorrágico.
5. Hemograma con recuento de plaquetas.
6. Exámenes de laboratorio para identificar otras coagulopatías: deben ser solicitados por médico hematólogo especialista.

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

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).

3.3 Tratamiento

Recomendaciones

El médico responsable del enfermo con hemofilia preferentemente debe ser un hematólogo pediátrico o de adultos con entrenamiento específico y constituye el jefe del equipo multidisciplinario y multiprofesional con que se manejan los problemas generados por la enfermedad hemofilia. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

En atención primaria o localidades alejadas o carentes de especialistas, o ambas, el médico general puede tomar la función siempre que tenga una disposición activa favorable y haya sido capacitado en el manejo de estos pacientes. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

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

A. Profilaxis

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

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

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

1. Profilaxis Primaria:

Terapia a largo plazo continua antes del inicio del daño articular. Se debe mantener a lo menos hasta los 15 años de edad. *GRADO DE RECOMENDACIÓN A*. Previo al inicio se solicitará consentimiento informado que será único en todo el país.

Criterios de inclusión:

- 1) Hemofílico grave (en este grupo se incluirán los < de 2 años) después de su primera hemartrosis

- 2) Hemofílico grave inquieto que presente múltiples hematomas musculares (no equimosis) especialmente en cabeza.
- 3) Hemofílico grave posterior a una hemorragia intracraneana fuera del periodo de recién Nacido.

Criterios de exclusión:

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

El esquema a utilizar sera con las siguientes dosis:

Hemofilia A: 15-20 U/Kg/Dosis

Hemofilia B: 20-30 U/Kg/Dosis

El comportamiento en cuanto a la frecuencia de sangrado en cada niño es distinto, por lo tanto, es importante realizar un tratamiento de profilaxis en forma individualizada. Se recomienda comenzar con un régimen progresivo, es decir partir con una dosis a la semana y evaluaciones clínicas dos veces por semana para conocer el patrón de sangrado del menor. Luego se podrá ir aumentando la frecuencia de la profilaxis durante la semana según la evolución particular. Si es necesario se llegará a la frecuencia semanal full, que es de tres veces a la semana para hemofilia A y dos a la semana para hemofilia B. Esta conducta permite iniciar un tratamiento racional y no caer en programas profilácticos de alto costo sin necesidad. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

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

2. Profilaxis secundaria:

Se realizará a todo paciente que no entre en el grupo anterior, en el cual ya se ha iniciado el daño articular. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C* Las dosis es la misma. La diferencia es que se utiliza por periodos cortos de 6 a 8 semanas:

Criterios de inclusión:

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

Criterios de exclusión:

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

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

B. Hemorragia graves con riesgo vital

1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El trauma cráneo encefálico 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 esta el antecedente de trauma, especialmente en los niños.

Debe iniciarse la terapia de reemplazo **inmediatamente**. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C* Después se realizan los exámenes y traslados a centros de mayor complejidad para su estudio. Hospitalizar.

Terapia de reemplazo

Dosis de ataque

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

Intervalo de administración

Hemofilia tipo A: cada 8 hrs. en hemofilia A, mínimo por 24 horas, luego puede distanciarse la dosis a cada 12 hrs., manteniendo un nivel mínimo de factor de 50% los días siguientes, pudiendo bajar la dosis a una diaria con un nivel de factor plasmático de 30% según evolución clínica y de imágenes.

Hemofilia tipo B: cada 12 hrs. para hemofilia B, mínimo por 24 horas, luego pueden distanciarse a cada 24 hrs. manteniendo un nivel mínimo de 50% los primeros días y según evolución continuar con niveles plasmáticos de 30%.

Tiempo de administración

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

Criterio de mantención y alta

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

Terapia asociada:

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

Criterio de derivación a centro especializado

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

2. HEMORRAGIA DIGESTIVA

Consideraciones generales

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

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

En el caso de los hematomas disecantes de pared intestinal el criterio inicial será conservador, vale decir médico con terapia de reemplazo y el criterio quirúrgico

estará condicionado por la magnitud de la compresión que genere desvitalización por obstrucción vascular o de tránsito. La clínica que se observa es dolor abdominal intenso con sintomatología de abdomen agudo o obstrucción intestinal con íleo paralítico.

Dosis de ataque

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

Dosis de mantención

- 50% para hemofilia A y 30% hemofilia B,
- establecer intervalos de administración de cada 8 hrs. para hemofilia A y cada 12 hrs. para hemofilia B, midiendo niveles para optimizar tratamiento si está disponible hacerlo.

Tiempo de administración

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

Criterio de mantención y alta

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

Terapia asociada

Ácido tranexámico en dosis de 30 - 50 mg/kg/d. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

Criterio de derivación a centro especializado

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

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

La localización estratégica de la garganta, cuello, mucosa oral, lengua y amígdalas hace que los hematomas aún los de pequeña cuantía tengan mucha signología. Los de mayores volúmenes, ponen la vida del enfermo con hemofilia en grave riesgo vital si no hay tratamiento oportuno y eficaz a muy corto plazo.

Dosis de ataque

Elevar factor inmediatamente a 60%.

Dosis de mantención

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

Tiempo de administración

Mantener estos niveles mínimo por quince días.

Intervalo de administración

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

Criterio de mantención y alta

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

Durante una amigdalitis para evitar hemorragias se debe administrar terapia de reemplazo además de los antibióticos, junto con ácido tranexámico en dosis ya mencionadas.

C. Hemorragia graves sin riesgo vital

1. HEMARTROSIS

Consideraciones generales

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

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

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

Clasificación de la Artropatía Hemofílica:

Grado I: sinovitis transitoria, recuperación total.

- Grado II: sinovitis permanente, aumento del diámetro articular, engrosamiento sinovial y disminución del arco de movimiento.
- Grado III: Artropatía crónica, deformidades axiales y rotacionales, atrofia muscular.
- Grado IV: Anquilosis fibrosa u ósea.

a) HEMARTROSIS AGUDA INICIAL

Definición: Con menos de dos horas de evolución.

Terapia de reemplazo

Dosis de ataque

Aumentar factor a 30 - 40 % (15 a 20 UI Kg./dosis Hemofilia A y 30 a 40 UI/Kg. dosis hemofilia B) administrada tan pronto como se detecte cualquiera de las molestias descritas, idealmente en su domicilio o apenas llegue al centro asistencial. Podría estar indicado la punción articular por venir a tensión.

Dosis de mantención

Evaluar al día siguiente. Si la administración de factor es precoz, la hemartrosis puede resolverse sin necesidad de más aporte.

Terapia asociada

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

b) HEMARTROSIS AGUDA ESTABLECIDA CON MÁS DE DOS (2) HORAS DE EVOLUCIÓN.

Terapia de reemplazo

Dosis de ataque

Aumentar factor a 30-40% a (15 a 20 UI Kg./dosis Hemofilia A y 30 a 40 UI/Kg. dosis hemofilia B) administrarla en cuanto llegue el enfermo al centro asistencial. Mantener dosis diaria con un nivel mínimo de 20% por 3 a 5 días

Criterio de alta

Resuelto el episodio

Terapia asociada

- Frío local las intermitente las primeras 24 horas.

- Corticoides orales o EV: son una opción para producir alivio sintomático, aunque no existe evidencia que apoye su efectividad. *GRADO DE RECOMENDACIÓN I*
- Analgesia: Paracetamol. Los opiáceos se utilizarán en casos excepcionales y muy bien justificados.
- Inmovilización transitoria, con valva articulada para permitir lo más luego posible el inicio de la movilización.
- Inicio de ejercicios supervisados en cuanto desaparece el dolor, privilegiando la extensión en la extremidad inferior,
- Punción evacuadora es utilizada frecuentemente en los pacientes pediátricos en articulaciones que están a tensión y muy dolorosas con el objeto de disminuir el daño provocado por la persistencia de contenido hemático y para tratar el dolor. Una vez aspirado el contenido se puede inyectar dexametasona 40 mg, o betametasona 4 mg por una vez. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*. Este procedimiento debe ser realizado por profesional médico especializado, respetando todas las precauciones de asepsia.

En pacientes adultos, similar criterio que en pediatría si la articulación estaba previamente sana. Habitualmente en el adulto ya está constituida la sinovitis, que es lacunar, la punción habitualmente es pobre en volumen, produce mucho dolor y aumenta el riesgo de infección y de laceración, por lo que generalmente no está indicada.

Criterio de derivación a centro especializado, habitualmente no es necesario. Si no hay resolución de la hemartrosis en el plazo esperado puede ser derivado a centro de referencia.

c) HEMARTROSIS RECIDIVANTE

Se refiere al sangrado ocurrido en una misma articulación en forma repetida, con pocas semanas de distancia entre los episodios, en forma espontánea la mayoría de las veces y que supone una hipertrofia sinovial establecida (llamada también articulación diana, definida como al menos cuatro hemartrosis en una misma articulación en un periodo de seis meses).

Se deben concentrar todos los esfuerzos para prevenir que este tipo de hemartrosis ocurra, es de extrema importancia que tanto el personal médico como el enfermo y su familia conozcan lo importante de realizar un tratamiento agresivo y adecuada rehabilitación para cortar el ciclo sangrado-sinovitis-sangrado que caracteriza a la articulación diana.

Terapia de reemplazo:

Dosis de ataque: Aumentar el nivel del factor a 40%. (20 UI/Kg./dosis en hemofilia A y 40 UI/Kg./dosis en hemofilia B). Continuar con mitad de la dosis por 3 a 7 días según evolución. Evaluar necesidad de profilaxis secundaria.

Terapia Asociada

- Glucosamina: no existe evidencia de su efectividad. *GRADO DE RECOMENDACIÓN I*
- Inmovilización de extremidad con valva de material liviano.
- Radiografía y ecografía para etapificar y diagnosticar hipertrofia sinovial.
- Kinesioterapia: Esta debe realizarse con un programa estudiado para cada paciente, debe acompañarse de una profilaxis secundaria para mayor éxito, siempre y cuando se cumpla con los objetivos de rehabilitación propuestos.
- Cuando las medidas médicas son insuficientes y una vez que la sinovitis crónica se ha establecido, el más efectivo método de tratamiento es el remover o destruir (fibrosar) el sinovio.

d) TRATAMIENTO DE LA PRIMERA HEMARTROSIS:

Al ocurrir una primera o segunda hemartrosis comienzan los cambios en la membrana sinovial, probablemente irreversibles que favorecen el desarrollo de la artropatía. Dada la importancia de estos antecedentes es perentoria la educación de los padres o de la persona que tiene al cuidado el niño. Hay que explicarles que el futuro de esa articulación depende directamente del buen manejo de la primera hemartrosis, en una articulación sana previamente. Como ya se ha mencionado el tratamiento debe ser lo más precoz posible y probablemente además del factor de sustitución se requerirá una artrocentesis si ésta viene a tensión. El objetivo principal es disminuir la cantidad de sangre de la articulación para evitar daño inflamatorio y prevenir que esta articulación se convierta en una articulación diana, además de tratar la sinovitis que acompaña a ese sangrado y que será la determinante de los próximos.

Terapia de reemplazo

Dosis de ataque

Aumentar factor a 30-40% (15 a 20 UI Kg./dosis Hemofilia A y 30 a 40/Kg. dosis hemofilia B) administrarla en cuanto llegue el enfermo al centro asistencial. Mantener dosis diaria con un nivel mínimo de 20% por una semana

Criterio de alta

Resuelto el episodio

Terapia asociada

- Frio local las intermitente las primeras 24 horas.
- Corticoides orales o EV: son una opción para producir alivio sintomático, aunque no existe evidencia que apoye su efectividad. *GRADO DE RECOMENDACIÓN I*
- Punción evacuadora.
- Analgesia: Paracetamol.
- Inmovilización transitoria, para protección y prevención.

- Inicio de ejercicios supervisados para potenciar musculatura (sin carga), privilegiando la extensión en la extremidad inferior,

e) TRATAMIENTO DE LA SINOVITIS CRÓNICA:

La hemartrosis recurrente lleva a la sinovitis crónica. Si esta sinovitis no se trata o controla irremediablemente llevará a la artropatía hemofílica, lo que a su vez lleva a la discapacidad. La sinovial hiperplásica es más susceptible al sangrado estableciéndose el círculo vicioso que ya se menciona de hemartrosis- sinovitis- hemartrosis.

Idealmente el tratamiento debe iniciarse agresivamente cuando el proceso se encuentra en fase de sinovitis, antes del daño articular. **UNA REDUCCIÓN DE LA HIPERTROFIA SINOVIAL ES LA LLAVE PARA PREVENIR RECURRENTES HEMORRAGIAS INTRAARTICULARES.**

Clínicamente se manifiesta por tumefacción, sin aumento de la temperatura, generalmente no dolorosa y con poco o nada de afectación del rango articular, la gran mayoría de las veces ya hay hipotrofia muscular. Se deberá realizar una ecografía de la articulación y medición de la sinovial para evaluar respuesta al tratamiento, que inicialmente será conservador y si este no resulta se llegará a la sinoviortésis o sinovectomía quirúrgica.

Tratamiento Conservador:

- Profilaxis secundaria durante 6 semanas.
- Analgesia si es necesaria.
- Si se trata de un niño hiperactivo o no obediente usar férula inmovilizadora para evita la flexión durante la primera semana.
- En la segunda semana se iniciaran ejercicios isométricos, sin carga en forma progresiva, ejercicios activos asistidos y fisioterapia.
- Se medirá permanentemente el perímetro de la articulación y si esta sufriera un incremento se realizará ecografía de control. Si esta muestra que la sinovitis a aumentado, se pondrá férula controladora de flexión en 15° de flexión. Estos últimos se irán liberando a 30° y más sucesivamente dependiendo de la evolución clínica, medición del diámetro articular y ecográfica.
- Evaluación a la sexta semana.
 - A) Si la sinovitis mejoró, deberá continuar con rehabilitación. Si mejoró en más de un 50% mantener esquema de tratamiento por seis semanas más. Si después de estas nuevas 6 semanas no mejora pasar a tratamiento no conservador.
 - B) Si la sinovitis no mejoró en más de un 50%, pasar a tratamiento no conservador.

Tratamiento No Conservador:

Sinoviortesis:

Es la administración intraarticular de una sustancia química o un radioisótopo capaz de fibrosar el plexo venoso subsinovial, destruyendo así el sinovio, disminuyendo su grosor y su tendencia al sangrado.

Las indicaciones de sinoviortesis estan dadas según el siguiente esquema *GRADO DE RECOMENDACIÓN C:*

- De elección debe practicarse en todos los casos para evitar el deterioro de la articulación, cuando el tratamiento conservador ha fallado.
- Preventiva cuando ocurran más de 3 hemartrosis en un periodo de 6 meses.
- Discutida si hay tabicación dentro de la articulación lo que dificulta el acceso del material radioactivo.
- No recomendada en artropatía avanzada con anquilosis.

Sinovectomía:

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

2. HEMATOMAS MUSCULARES.

Es la segunda causa de consulta, el primer episodio mal tratado condiciona la evolución y el pronóstico posterior. La magnitud de sangrado muscular es variable, desde algunos escasos milímetros cúbicos a litros. Su ubicación determina la clínica.

a) HEMATOMA AGUDO INICIAL.

Fáciles de diagnosticar cuando se ubican en extremidades.

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

Terapia asociada

- Frío local intermitente, las primeras 24 horas.
- Reposo las primeras 24 horas, luego cuando corresponda, reiniciar profilaxis y ejercicios supervisados.

b) HEMATOMA ESTABLECIDO.

Terapia de reemplazo:

Dosis de ataque: Aumentar factor a 40%. Luego dosis de mantención de un nivel de 20% mínimo diaria hasta resolución de éste.

Seguir profilaxis o tratamiento 3 veces por semana o 2 veces según tipo hemofilia

Terapia asociada

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

c) HEMATOMA DEL PSOAS

La expresión clínica de este cuadro es evidente, a veces muy precoz con dificultad en la marcha y sensibilidad en la cara antero externa del muslo (femorocutáneo y músculo cutáneo externo), a veces es indistinguible de una apendicitis aguda. Característicamente el paciente en decúbito presenta flexión de la extremidad ipsilateral del psoas comprometido.

Frente a la sospecha se debe iniciar tratamiento inmediatamente, dejando para después la realización de los exámenes para diagnóstico diferencial.

Las complicaciones de las hemorragias de psoas son parálisis del nervio femoral en 37% de los casos, parálisis de músculo cuádriceps y pérdida del reflejo rotuliano. Su recuperación puede tardar meses por la compresión del nervio femoral. Por lo tanto, es importante evitar el resangrado y progresar lentamente con la rehabilitación. Las hemorragias repetidas en el mismo músculo pueden llevar a pseudotumores, isquemia muscular, contracturas y lesión neurológica.

Dosis de ataque: Elevar factor a 60%, luego hospitalice y realice ecografía abdominal y/ TAC para diferenciar de otra patología abdominal y cuantificar volumen de hematoma. Este examen será de importancia para el seguimiento y decisión de alta. Reposo.

Dosis de mantención: Mantener nivel en 30%, administrando factor en intervalo cada 8 hrs. para hemofilia A y cada 12 hrs para hemofilia B por tres días. Medir niveles para optimizar tratamiento si esta disponible. El tiempo de administración es variable, generalmente no menor a una semana, en la frecuencia descrita para continuar luego con dosis diarias hasta que comience a resolverse la contractura en flexión. El tratamiento se debe acompañar de kinesioterapia para evitar acortamiento muscular. Es importante mantener la movilidad general y la fuerza de los miembros superiores y del miembro no afectado mientras esta en reposo en cama. La movilización activa incluyendo la hidroterapia evitando el dolor puede comenzar cuando el grado de flexión mejora a 20-30°. Se permite carga parcial

con muletas y los pacientes progresan a ejercicios activos, fundamentalmente de extensión de cadera y rodilla, es decir, de los músculos cuádriceps y glúteos. Debe mantenerse la rehabilitación con cobertura de terapia sustitutiva hasta lograr la extensión plena de cadera y buena potencia muscular.

Criterio de alta: Resolución del cuadro evidenciado por estudio de imágenes.

d) PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO

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

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

Pseudotumor proximal:

Ocurre más frecuentemente en el esqueleto proximal, especialmente alrededor del fémur y la pelvis. Estos se originan de tejido blando, son de crecimiento lento y secundariamente comprometen el hueso desde afuera. Ocurre más frecuentemente en adultos y no responde a tratamiento conservador. generalmente no son muy dolorosos, son firmes, pueden aparecer como una masa multilobular.

Las características radiológicas son típicas una gran masa de tejido blando. Cuando esta adyacente al hueso comienza a destruirlo a partir del periostio pudiendo llegar a provocar una fractura.

Pseudotumor distal:

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

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

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

El diagnóstico definitivo lo proporcionan la biopsia la que sólo debe obtenerse con las precauciones de una cirugía mayor. Las mejores imágenes diagnósticas especialmente en etapas precoces, son las que proporcionan la resonancia nuclear magnética.

TRATAMIENTO:

El manejo de pacientes con pseudotumor es complejo. Con el advenimiento de los factores antihemofílicos y una adecuada educación concientizando el tratamiento precoz y adecuado de los hematomas se debiera esperar una gran disminución en su frecuencia.

Pseudotumores distales deben ser tratados en primera instancia con factores de reemplazo e inmovilización. Cirugía puede ser realizada si con este tratamiento no hay resultado para prevenir progresión. Ocasionalmente la amputación puede ser necesaria.

Para los pseudotumores proximales la cirugía aparece en muchas publicaciones como la primera alternativa, debiendo sólo realizarse en centros especializados. Los tratamientos antes mencionados son los clásicos, sin embargo, existen otros relativamente más conservadores como son:

- Embolización de la arteria que nutre la cápsula del pseudotumor. Los resangrados y expansiones del pseudotumor proviene a partir de ésta ya internamente la masa es avascular.
- Irradiación, puede utilizarse en lesiones irresecables y no se realiza previo a la cirugía. Su función también sería dañar los vasos de la cápsula. Puede utilizarse después de la extirpación para eliminar remanentes de cápsula. La cantidad de radiación es de 600-2350Gy, aplicada en múltiples pequeñas dosis.
- Manejo percutáneo. Se refiere curetaje y relleno con injerto de hueso o sellante de fibrina vía percutánea. También se ha utilizado hidroxapatitas.

3. HEMATURIAS

a) HEMATURIA ALTA

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

Terapia asociada:

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

Si la hematuria persiste mas de tres días, sin signos de mejoría, a pesar de las medidas tomadas deberá hospitalizarse el paciente para estudio, hidratación vigorosa endovenosa y administración de factor de coagulación.

- **Dosis de Ataque:** Elevar factor a 20 a 30%. Puede ser requerida una segunda o tercera dosis a intervalo de cada 12 a 24 hrs. en hemofilia A y cada 24 hrs. en Hemofilia B.

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

B) HEMATURIA BAJA

Esta complicación no se describe en la edad pediátrica.

En adultos:

Terapia de remplazo,

Dosis de ataque, 40 %, mantener luego nivel en 20 %, con un intervalo de administración, cada 8 hrs para hemofilia A y cada 12 hrs para hemofilia B el primer día. Ajustar dosis según evolución.

Tiempo mínimo de administración terapia de remplazo = 10 días,

Criterio de mantención y alta: El tratamiento debe seguir hasta desaparición de la hemorragia microscópica. Siempre estudiar posible causa subyacente.

Terapia asociada

- Acido tranexámico, 30 - 50 mg/kg/d, oral e instalación vesical permanente en concentración de 1.000 mg/lt. Pediatría y adultos, mínimo diez días.
GRADO DE RECOMENDACIÓN B
- Antiinflamatorio - analgésico, sólo si es imprescindible.

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

D. Hemorragia no graves

1. EQUIMOSIS.

Habitualmente ceden con compresión y frio local, sin requerir terapi de reemplazo. Comúnmente los niños hemofílicos muy activos presentan múltiples equimosis, y se ha acusado erróneamente a los padres de maltrato infantil.

2. EPISTAXIS:

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

Terapia Asociada:

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

3.4 Seguimiento

A. Diagnóstico y tratamiento de inhibidores

El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación más grave derivada del uso de la terapia de reemplazo, especialmente con del uso de concentrados de factor antihemofílico recombinante o derivados plasmáticos. La razón del porqué se desarrollan sólo en algunos pacientes no se conoce aún. Factores que potencialmente pueden influir son: genética, ambiente relacionado a paciente (edad de inicio, relación con eventos inmunes como las inmunizaciones, tipo de concentrado, forma de administración); factor de reemplazo. La media de número de exposiciones típicamente es al rededor de las 10 exposiciones y es raro que aparezca después de 100 exposiciones al factor.

Estos anticuerpos son neutralizantes e interfieren con la función de los factores VIII y IX.

Los inhibidores pueden desarrollarse no solo en pacientes hemofílicos sino también en el transcurso de otras enfermedades de manera concomitante, donde se les llama "Hemofilia Adquirida". Con una frecuencia de 3 a 4 por millón de habitantes.

La prevalencia es extremadamente variable dependiendo de la población estudiada variando de un 5% a 30%. Actualmente estamos en proceso de determinar la incidencia en nuestro país.

La sospecha es principalmente clínica y se plantea cuando hay una mala respuesta al tratamiento habitual, o existe un aumento de eventos hemorrágicos en niños que se mantienen con profilaxis. En algunos países rutinariamente se realizan estudios de laboratorio como parte del protocolo de seguimiento, siendo ésta la otra forma de pesquisarlos.

El diagnóstico finalmente se realiza por laboratorio, sospechándolo por un estudio de mezclas de plasma de paciente y plasma de pool normal y su titulación se realiza con el método Bethesda con la modificación de Nijmegen para mejorar la especificidad.

Dependiendo del título del inhibidor se clasifican en inhibidores de bajo título aquellos con menos de 5 UB y de alto título a los con más de 5 UB.

Tratamiento:

Inhibidores de Bajo título: Responden con dosis más alta del factor deficitario. Generalmente doblando la dosis. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

Inhibidores de alto título: Deben tratarse con concentrado de factor VII recombinante, en Hemofilia A y B o complejo protrombínico activado, sólo para Hemofilia A. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

Si no se dispone de éstos para salvar la situación en un caso agudo, se utiliza el concentrado deficitario en dosis de 50 a 100 U/kg. cada 8 a 12 horas hasta detener el sangrado. Se agrega corticoide en dosis habituales y espercil dependiendo del tipo de sangrado. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

Derivar para manejo multidisciplinario a centro de referencia nacional.

B. Kinesiterapia y rehabilitación

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

Los objetivos principales de la kinesiterapia en estos pacientes son:

- Disminuir la prevalencia y magnitud de lesiones músculo esqueléticas, con un programa kinésico específico.
- Tratar las manifestaciones clínicas durante la etapa aguda como el dolor, inflamación, cuidado de posiciones.
- Tratar las manifestaciones clínicas durante la etapa subaguda, como favorecer la reabsorción del hematoma, mantener el trofismo muscular e iniciar la movilidad en forma precoz, previniendo la rigidez articular e integrando progresivamente al paciente a las actividades de la vida diaria (A.V.D.).
- Tratar manifestaciones clínicas durante la etapa crónica como la rigidez articular, atrofia muscular, vicios de marcha, pérdida de independencia.

- Preparar al paciente crónico que va a ser sometido a una cirugía a nivel de capsula sinovial, ligamento, músculos, tendones, o ante un inminente reemplazo articular ingresándolo a un programa kinésico pre y post quirúrgico.

Recomendaciones

El kinesiólogo debe formar parte del equipo multidisciplinario que trata al paciente hemofílico. *GRADO DE RECOMENDACION C*

Todo paciente hemofílico debe ser derivado precozmente -desde el momento del diagnóstico- al kinesiólogo capacitado para que realice la evaluación inicial del paciente, instruya a los padres con pautas de observación para pesquisa precoz de lesiones, y realice educación sobre ejercicios preventivos. *GRADO DE RECOMENDACION C*

Se recomienda incorporar al paciente a un programa de tratamiento kinésico adecuado a cada etapa de su enfermedad, que incluya controles y medidas preventivas, intervenciones curativas, y tratamiento rehabilitador. Las intervenciones recomendadas incluyen especialmente ejercicios, mecanoterapia, y TENS. *GRADO DE RECOMENDACION B*

Se recomienda además incluir hidroterapia, ultrasonoterapia, electroterapia, crioterapia (gel), y termoplásticos para confección de férulas de inmovilización. *GRADO DE RECOMENDACION C*

El profesional Kinesiólogo debe mantener un registro permanente de cada uno de los pacientes incorporados al programa, con reevaluaciones periódicas, para realizar un adecuado seguimiento a lo largo de su vida. *GRADO DE RECOMENDACION C*

En la rehabilitación de estos pacientes la idea principal es que la solución de los problemas músculo esqueléticos y minusvalías sean solucionadas en conjunto por el médico hematólogo, el médico rehabilitador y el kinesiólogo, y cuando sea necesario también por el cirujano ortopedista.

Los deportes no están contraindicados en estos pacientes, hay que recordar que existen diferencias entre las actividades físicas dependiendo del objetivo. Hay actividad física para mantenerse en forma, y que debería realizarse 3 veces por semana, actividad física para aumentar la fortaleza o ayudar a recuperarse de una lesión, que debe ser supervisada por un profesional, y existe por último la actividad física que se realiza por placer.

La federación mundial de la hemofilia ha dividido en tres categorías el listado de deportes: Más recomendados, recomendados y los que llevan a riesgo

Categoría A: Recomendable

Categoría B: Permitidos con supervisión y profilaxis

Categoría C: No recomendado

**Deportes
más recomendados**

Bádminton
Boliche
Buceo con esnórquel
Caminata (A)
Ciclismo (A)
Danza
Excursionismo (A)
Frisbee (A)
Golf
Natación (A)
Pesca (A)
Tenis de mesa o pin-pong
Veleo
Yoga

**Deportes que conllevan
algún riesgo**

Acrobacia
Aeróbicos
Alpinismo
Atletismo (B)
Baloncesto (B)
Balsa en río (B)
Béisbol (B)
Buceo con tanque
Canotaje
Carreras (B)
Carrera a campo traviesa
Carrera de orientación
Ciclismo de montaña (B)
Clavados de competencia ©
recreativos (B)
Cricket
Curling
Deportes de pista y campo (B)
Descenso con cuerda (rappel)
Equitación (B)
Escalada en roca
Esgrima
Esquí acuático (B)
Esquí de campo
travesía (nórdico) (B)
Esquí cuesta abajo (alpino) (B)
Eventos de campo
Físicoculturismo
Frontón ©
Fútbol soccer (B)
Gimnasia (B)
Halterofilia (B)
Jogging (trotar) (B)
Karate (B)
Kung Fu (B)
Multigimnasio
Patinaje en hielo (B)
Patines (cuatro ruedas) (B)
Patines (ruedas alineadas) (B)
Patinetas (B)
Patinetas en nieve (B)
Pentatlón
Planeador
Remo (B)
Sofball

**Deportes
menos recomendados**

Boxeo
Deltaplano
Fútbol americano ©
Hockey (en campo, hielo o calle) ©
Judo
Lacrosse ©
Lucha libre ©
Motociclismo ©
Rugby ©

Squash
Surfeo
Surfeo con vela
Tae Kwon Do (B)
Tai Chi (A)
Tenis (B)
Tiro al blanco
Tiro con arco
Tobogán
Trampolín
Voleibol (B)

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

3.5 Situaciones especiales

A. ODONTOLOGIA Y MAXILO FACIAL.

Generalidades y definición clínica.

En odontología, la prevención a través del control periódico a partir de los dos años con odontólogo general y la consiguiente incorporación de hábitos en los enfermos y su grupo familiar, disminuirán los procedimientos invasivos y con mayor razón las exodoncias que constituyen el ochenta (80) por ciento de la causa de uso de factores antihemofílicos en odontología.

El manejo quirúrgico de los procedimientos odontológicos se encuentra en las Normas de Odontología y que en ésta publicación se repiten y no requieren mayor especialización del odontólogo que su propia especialidad si se siguen las Normas de Manejo Clínico de las Hemofilias
Igual conducta debe seguirse para las cirugías máxilo faciales.

Exámenes de rutina y limpiezas no profundas no requieren terapia de reemplazo, Si se realiza limpieza mayor o anestesia de bloqueo como para obturaciones o tratamiento de conducto deberá elevar el nivel de factor deficitario:

Terapia de reemplazo:

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

Terapia Asociada:

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

Para extracciones dentales :

Terapia de reemplazo:

Dosis de Ataque: Eleve el factor a un 20- 30 % si se trata de piezas temporales. Si son piezas definitivas aumente factor a 40%. Una sola dosis diaria y repetir a las 24 horas.

Terapia Asociada:

- Reposo
- Acido tranexámico: 30-50mgr/kg/día repartido en tres dosis por 10 días.
GRADO DE RECOMENDACIÓN B
- Sellante de fibrina. *GRADO DE RECOMENDACIÓN B*
- En la caída de los dientes de leche utilizar hielo y presión. Puede complementarse con un algodón embebido en espercil y también este último oral en las dosis mencionadas por dos a tres días. En casos excepcionales será necesario utilizar terapia de reemplazo.

B. CIRUGIAS

Procedimientos quirúrgicos mayores

1. Idealmente las cirugías si son mayores debieran realizarse en un centro de referencia para tratamiento del paciente que padece de hemofilia.. El lugar donde se realicen estos tratamientos deben ser capaces de realizar estudio de inhibidores y medición del nivel del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía con la idea de disminuir riesgos y optimizar el consumo de los liofilizados de factores.

2. Previo a cualquier procedimiento invasivo y cirugía debe administrarse la infusión del factor. No es necesario administrarlo desde el día anterior, sino inmediatamente antes del procedimiento.

3. Eleve el nivel calculado de factor al 60 a 80% para la hemofilia A y al 60% a 80% para la hemofilia B. Mantenga al menos nivel del 50% para los pacientes con hemofilia A y al menos un nivel del 30% para los pacientes con hemofilia B.

4. Mantenga un nivel apropiado de factor durante 5 a 7 días para cirugías menores; de 10 a 14 días para cirugías mayores; y hasta de 6 semanas para procedimientos ortopédicos

Procedimientos quirúrgicos menores

Se debe infundir factor antes de realizar procedimientos diagnósticos de invasión, tales como punciones lumbares, determinación de gas en la sangre arterial, y broncoscopia con frotaciones o biopsia.

C. MANEJO GINECOOBSTETRICO DE MADRES Y HERMANAS PORTADORAS O PROBABLES PORTADORAS DE HEMOFILIA

El estudio de portación no esta a nuestro alcance actualmente, pero podemos tener un acercamiento realizando un TTPA, cuantificación de factor VIII, factor IX, razón Factor VIII/factor von Willebrand. Algunas de estas pacientes ya han dado aviso por la presencia de metrorragias o signología de hemorragia mucocutánea.

Como sabemos con el embarazo el factor VIII se eleva considerablemente, no así el factor IX, con el cual deberíamos tener más precaución a pesar que se sabe que tienen menor sintomatología.

Si durante el embarazo y sobre todo en el tercer trimestre los niveles de factores son iguales o mayores de 50 UI no hay que realizar ninguna medida suplementaria incluso si se procede a cesárea.

No existe evidencia que estas pacientes deberían ser sometidas a cesárea como prevención de traumatismo del recién nacido, al contrario en la gran mayoría de los países los partos son por vía vaginal. Se contraindica por supuesto el fórceps o cualquier otra medida traumática.

Posterior al parto los niveles de factor VIII disminuyen y se pueden presentar hemorragias durante el puerperio, más aún en aquellas que han necesitado terapia de sustitución durante el parto. Se considera mantener en observación sin dar de alta por 3 a 5 días.

El uso de desmopresina (DDAVP) en portadoras estaría indicado sin inconveniente en el puerperio inmediato o tardío, su uso no se recomienda durante el embarazo. *GRADO DE RECOMENDACIÓN C*

Acido tranéxico, también puede ser utilizado como terapia coadyuvante. *GRADO DE RECOMENDACIÓN B*

4. DESARROLLO DE LA GUIA

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

4.1 Grupo de trabajo

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

DRA. MARIA MERCEDES MORALES
HEMATÓLOG-PEDIATRA
COORDINADORA DE LA COMISIÓN
HOSPITAL ROBERTO DEL RIO

DR. MARIO DONOSO SCROPPO
HEMATÓLOGO
HOSPITAL SALVADOR

DR. FELIPE ESPINOZA CHACUR
HEMATÓLOGO
HOSPITAL SAN BORJA ARRIARÁN

DRA. PATRICIA FARDELLA BELLO
HEMATÓLOGA
HOSPITAL UNIVERSIDAD DE CHILE

DRA. ANA MARIA GRAY HIDALGO
HEMATÓLOGA
HOSPITAL SALVADOR

DRA. ESPERANZA MARZOUKA BUTTO
HEMATÓLOGA
HOSPITAL L. CALVO MACKENNA

DRA. SANDRA MELLADO VILLA
HEMATÓLOGA
HOSPITAL SAN JOSE

DRA. VERONICA SOTO ARELLANO
HEMATÓLOGA
HOSPITAL ROBERTO DEL RIO

DRA. PAMELA ZUÑIGA CONTRERAS
HEMATÓLOGA
HOSPITAL P.UNIVERSIDAD CATOLICA

TM. MARIA CRISTINA CARDENAS CARCAMO
TECNOLOGA MEDICA
HOSPITAL SAN JOSE

KLGA. XIMENA SOTOMAYOR
KINESIÓLOGA
HOSPITAL ROBERTO DEL RIO

ALICIA GAETE JEREZ
MATRONA
COORDINADORA DEL GRUPO POR EL MINISTERIO DE SALUD
MINISTERIO DE SALUD

DR. MIGUEL ARAUJO
ASESOR METODOLÓGICO
SECRETARIA TECNICA GES
MINISTERIO DE SALUD

4.2 Declaración de conflictos de interés

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

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

4.3 Revisión sistemática de la literatura

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

4.4 Formulación de las recomendaciones

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

4.5 Validación de la guía

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

4.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 2. años desde la fecha de publicación.
Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1: DEFINICIONES Y ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LA GUÍA

DOSIS DE ATAQUE.

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

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

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

DOSIS DE MANTENCIÓN.

Son las dosis posteriores a las de ataque.

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

FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN.

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

TRATAMIENTO A DEMANDA.

Es el aporte de factor deficiente una vez el sangrado se ha iniciado

TRATAMIENTO A DEMANDA PRECOZ.

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

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO.

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

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO PRIMARIO.

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

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO SECUNDARIO.

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

ANEXO 2: Niveles de evidencia y grados de recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

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

Tabla 2: Grados de recomendación

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

ANEXO 3: TERAPIA DE REEMPLAZO

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

1. CONCENTRADOS LIOFILIZADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN: (Factor antihemofílico, FAH)

Son la primera y mejor opción. Actualmente en el mercado internacional existen los liofilizados derivados del plasma de pool de donantes y los recombinantes. Estos últimos por su elaboración altamente especializada tienen un costo que esta fuera del alcance de los países como el nuestro. No existe diferencia en cuanto a efectividad de resultado en la terapia coagulante de ambos productos.

Los liofilizados derivados de plasma humano actualmente tienen un alto índice de seguridad biológica y cumplen rigurosamente los estándares de calidad disminuyendo la posibilidad de enfermedades transfusionales. En Chile sólo existen de alta pureza, definida como la actividad biológica del factor deficitario por miligramo de proteína total.

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

Es imprescindible que el transporte y conservación de estos productos se haga bajo el concepto de conservar en todo momento la cadena de frío, debe ser manipulado por personal entrenado, incluido el enfermo y familia en cuanto a las condiciones de asepsia.

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

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

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

El factor debe ser infundido exclusivamente en forma endovenosa.

Puede administrarse en una infusión continua (p.ej., 4 a 5 unidades/Kg./hora que es aproximadamente el 100%), pero los niveles del factor deben ser controlados durante la misma. Los concentrados de Factor VIII son estables en soluciones IV durante al menos 12 horas a temperatura ambiente

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

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

CALCULO DE TERAPIA DE REEMPLAZO:

Para hemofilia A:

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

Para hemofilia B:

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

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

La reacción transfusional más frecuente con los productos descritos es la alergia. En tales ocasiones se puede utilizar durante la reacción, o profilácticamente, si ya la ha presentado, clorfenamina.

ANEXO 4: TERAPIA ALTERNATIVA

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

1. DESMOPRESINA (DDAVP).

Es un análogo sintético de la vasopresina. Aumenta dos a cinco veces los niveles plasmáticos de factor VIII y factor von Willebrand desde los depósitos existentes en las células endoteliales.

Indicaciones:

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

Se recomienda antes de usarla, realizar una prueba de respuesta, prueba de DDAVP, la que confirma el aumento esperado del factor deficiente. Existen pacientes en los cuales tras su administración no muestran aumento de factor y por tanto, se les denomina “no respondedores”. Otra manera indirecta de medir respuesta, no ideal, es medir la corrección de TTPA cuando éste se presenta alargado pre y post administración,

Presentación Endovenosa:

Ampollas de 4 ugr y 15ugr.

Dosis:

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

Presentación Inhalatoria intranasal: No disponible en Chile
Inhalador de **150 ugr/puff**.

Dosis.

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

Frecuencia de administración.

Cada veinte y cuatro horas por 1 vez al día, por dos días. Puede repetirse la dosis al quinto día, si es necesario.

Contraindicaciones.

Pacientes con patología coronaria, hipertensión arterial, insuficiencia renal y en menores de dos años.

Efectos colaterales: taquicardia, cefalea, rubicundez facial lo que se atenúa disminuyendo la velocidad de la infusión y habitualmente no es necesario suspender la administración.

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

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

ANEXO 5: TERAPIAS COADYUVANTES

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

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

1. ANTIFIBRINOLÍTICOS.

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

Fármaco.

Ácido tranexámico.

Presentación.

Cápsulas 250 mg.

Comprimidos 500 mg.

Ampollas bebibles 1.000 mg.

Ampollas inyectables 1.000 mg.

ATENCIÓN, AMBAS AMPOLLAS TIENEN UNA CONCENTRACIÓN DE 1000 mg/ml. Situación que puede ser causa de error en el cálculo y, por lo tanto en la administración

Vía de administración.

Oral, intravenosa, tópica o combinadas, según presentación y necesidad, cuidando que la dosis total no exceda de lo calculado con excepción del uso tópico.

Dosis.

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

Se recomienda redondear a números enteros con un máximo de cuatro (4) gramos / día.

En casos de insuficiencia renal, la dosis debe corregirse de acuerdo al siguiente esquema:

Frecuencia de administración.

Oral, en dosis cada ocho horas.

Intravenosa, en dosis de bolo a aplicar en +/- veinte minutos cada ocho y diluida en cualquier solución isotónica.

Intravenosa, en infusión continua que es la mejor manera de administrar en casos médicos graves o quirúrgicos a aplicar en cualquier solución isotónica (el menor volumen posible).

Tópica, en forma de lavado quirúrgico, colutorio o compresa húmeda en concentración de un gramo por litro.

Nivel creatinina sérica	Dosis ácido tranexámico	Frecuencia administración
1.4 – 2.9 mg/100ml	10mg/Kg	c / 12 h
3.0 – 5.7 mg/100ml	10mg/Kg	C /24 h
5.8 y más	10 mg/kg	C 48 h

Tiempo de administración.

La administración de ácido tranexámico tiene como objeto bloquear la fibrinolisis.

Por lo anterior su administración:

SIEMPRE DEBE SER un mínimo de diez días en casos graves médicos y en TODO procedimiento quirúrgico, incluido todos los procedimientos odontológicos, PUEDE SER un mínimo de cinco días en casos médicos leves.

Indicaciones.

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

Contraindicaciones.

Absolutamente contraindicada en HEMATURIA ALTA.

2. SELLANTES DE FIBRINA.

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

Los sellantes de fibrina combinan una fuente de fibrinógeno con factor XIII y forman coágulo cuando se agrega trombina en presencia de calcio constituyendo una recapitulación de los mecanismos de coagulación normal. Pueden ser preparados a partir del plasma o del crioprecipitado de un donante u obtenidos en forma comercial a partir de un pool de plasma con inactivación viral.

3. ANALGESIA PARA EL MANEJO DEL DOLOR AGUDO

- Se recomienda el uso de Paracetamol y Clonixinato de Lisina. No deben utilizarse los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como el Ketoprofeno, Naproxeno, Diclofenaco, Ibuprofeno y derivados, ya que al inhibir la función plaquetaria potencian el sangrado.

- Si el dolor es muy intenso y no remite, utilizar Opioides en forma muy excepcional y con mucha precaución por el riesgo de dependencia física.
- Está contraindicado el uso de Acido Acetil Salicílico o cualquiera de sus derivados.

ANEXO 6: INMUNIZACIONES EN HEMOFILIA

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

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

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

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

La inmunización contra las hepatitis A y B es importante para todos ellos debido al riesgo potencial de recibir productos hemoderivados infectados.

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

ANEXO 7: ACCESOS VENOSOS

Trate las venas con cuidado. Las venas de una persona con hemofilia son su línea de vida.

Se recomiendan agujas *mariposa* de calibre 23 ó 25.

Con motivo de evitar fallos en la infusión, es recomendable poner antes de la infusión durante varios minutos las manos en agua caliente, mantener el brazo suelto, abrir y cerrar las manos y aplicar un paño caliente sobre el sitio durante varios minutos (cubrir con un envoltorio plástico).

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

Efecto túnel:

Cuando la vena se nota tersa y recta y es fácil de encontrar, esta vena es buena candidata para realizar la infusión. Es posible de esta forma reutilizar el mismo punto de infusión para realizar muchos tratamientos. Esto es lo que se llama el "efecto túnel", una cicatriz de tejido fino que crea una entrada natural para la aguja, es una buena elección para proporcionar tranquilidad, seguridad y calidad de vida para los hemofílicos y sus familias cuando el hemofílico está en tratamiento.

El uso de Catéteres venosos centrales no es recomendable en los pacientes hemofílicos ya que tienen una alta incidencia de infecciones así como también obstrucciones del lumen, posibilidades de trombosis, ruptura e introducción del resto del catéter en el torrente sanguíneo. Todo esto agrega morbilidad a un paciente que tiene riesgo "per se".

Por otro lado su utilidad no va mas allá de 2 años para una patología de por vida.

ANEXO 8: TRASLADO DE MUESTRAS PARA ESTUDIO DE TITULACION DE FACTORES Y PARA DETERMINACION DE INHIBIDORES

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

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

Si existen dudas en el tema comunicarse con el laboratorio de referencia nacional.

ANEXO 9: SINTESIS DE EVIDENCIA

Profilaxis primaria: Una revisión sistemática Cochrane identificó un solo ensayo aleatorizado que comparó profilaxis vs. placebo, el cual demostró una disminución significativa en la frecuencia de hemartrosis con al profilaxis.¹ Resultados preliminares de un ensayo que comparó profilaxis primaria vs. tratamiento a intensivo a demanda son favorables a la profilaxis.² Múltiples estudios de cohorte son consistentes con estos hallazgos, y respaldan la efectividad de la profilaxis primaria para disminuir la incidencia de eventos hemorrágicos y pronóstico de la artropatía, respecto del tratamiento a demanda precoz.³⁴⁵⁶⁷⁸ *NIVEL DE EVIDENCIA 1*

Criterio de inicio: estudios de cohorte han demostrado que el inicio de la profilaxis debe realizarse antes de los 3 años de edad o como máximo después de ocurrida la primera hemartrosis.^{9 10 11 12} *NIVEL DE EVIDENCIA 2*

Profilaxis individualizada y escalonada: series de casos¹³¹⁴ sugieren que estas modalidades de tratamiento son factibles y previenen el daño articular, aunque no se han realizado ensayos aleatorizados que los hayan comparado con tratamiento intensivo. *NIVEL DE EVIDENCIA 3*

Descontinuación de la profilaxis: un estudio de cohorte¹⁵ sugiere que no hay diferencia significativa en interrumpir la profilaxis permanentemente (a contar de los 20 años), temporalmente y no interrumpirla, en términos de score clínico, radiológico y frecuencia de sangrado articular. *NIVEL DE EVIDENCIA 2*

Profilaxis secundaria: Series de casos sugieren que la profilaxis secundaria, si bien no revierte el daño articular, sí puede mejorar el curso de la enfermedad.¹⁶ *NIVEL DE EVIDENCIA 3*

Profilaxis escalonada vs convencional: no existen estudios con controles contemporáneos que hayan comparado el uso de profilaxis escalonada con terapia a base de dosis totales. Estudios con controles históricos sugieren que el uso de la terapia escalonada ofrece similares beneficios con menor utilización de liofilizado y menores requerimientos en cuanto a accesos vasculares. *NIVEL DE EVIDENCIA 2*

Tratamiento domiciliario: una serie de casos describe que el tratamiento domiciliario no se asocia a efectos adversos serios y es ampliamente aceptado por los pacientes.¹⁷ Este modelo de atención es ampliamente aceptado en el mundo, existiendo consenso de que mejora la calidad de vida de los pacientes y que permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular. *NIVEL DE EVIDENCIA 3*

Recombinantes vs derivados plasmáticos (seguridad): no existe evidencia directa de que el tratamiento con derivados plasmáticos posea mayor riesgo de

transmisión de agentes virales conocidos ni de que pueda incidir sobre la aparición de inhibidores.

Acido tranexámico y hemofilia: Se identificó un sólo ensayo aleatorizado pequeño que comparó acido tranexámico en enjuagatorios vs. terapia con factor previo a procedimientos dentales, que no encontró diferencias en la frecuencia de sangramiento gingival entre los grupos.¹⁸ *NIVEL DE EVIDENCIA 1*

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

Corticoides intrarticulares: si bien existen series de casos publicadas^{19 20 21} sobre su uso en sinovitis crónica, posterior a vaciamiento articular, y en sinovitis química y radioisotópica, no se han realizado ensayos controlados que hayan demostrado su efectividad. Los expertos sugieren que pueden producir alivio sintomático en algunos casos. *NIVEL DE EVIDENCIA 4*

Desmopresina en hemofilia leve: existen series de casos^{22 23 24 25} que han evaluado este tratamiento por vía intranasal e IV en hemofilia leve, y que apoyan esta terapia, aunque no ha sido objeto de ensayos aleatorizados que demuestren su efectividad de manera concluyente. *NIVEL DE EVIDENCIA 3*

Sellantes de fibrina en cirugía: Un estudio cuasiexperimental en pacientes sometidos a circuncisión y algunas series de casos en pacientes sometidos a extracciones dentales sugieren que pueden ser útiles en estos casos.^{26 27 28} *NIVEL DE EVIDENCIA 2*

Glucosamina: no se encontró evidencia de estudios controlados sobre la efectividad de esta terapia.

Kinesiterapia: Existen series de casos, estudios observacionales controlados y estudios cuasiexperimentales que han sugerido efectos positivos de la kinesiterapia músculo esquelética en pacientes hemofílicos sobre el rango de movilidad articular, la función propioceptiva, la fuerza muscular, y el grado de dolor.^{29 30 31 32} *NIVEL DE EVIDENCIA 2*

La evidencia sugiere además que la kinesioterapia podría contribuir a evitar la progresión de las contracturas articulares, de las limitaciones para las actividades de la vida diaria, y disminuir la frecuencia y severidad de los sangramientos.³³ *NIVEL DE EVIDENCIA 3*

Series de casos sugieren que el ejercicio ergonómico podría modificar la actividad de factor VIII en las formas leves y moderadas en la hemofilia A y eventualmente disminuir los requerimientos de terapia de reemplazo y las hemorragias.^{34 35} *NIVEL DE EVIDENCIA 3*

TENS: Un estudio cuasiexperimental sugiere que esta técnica tendría utilidad para reducir el dolor articular.³⁶ *NIVEL DE EVIDENCIA 2*

Por último, se han publicado experiencias de buenos resultados funcionales al existir un programa especializado kinesico pre y postquirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica.³⁷ *NIVEL DE EVIDENCIA 3*

REFERENCIAS

- ¹ Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003429.
- ² Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Brown D, Buchanan R, Cohen AR, Di Michele D, Hoots WK, Leissinger CA, McRedmond K, Nugent D, Shapiro AD, Thomas GA, Valentino LA, Riske B. Initial results of a randomized prospective trial of prophylaxis to prevent joint disease in young children with factor VIII (FVIII) deficiency. *Blood* 2005; 106: 6a (abstract).
- ³ Panicker J, Warrier I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia.* 2003 May;9(3):272-8.
- ⁴ Fischer K, Van Den Berg M. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia.* 2003 Jul;9(4):376-81.
- ⁵ Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T; for the European haemophilia economics study group. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia.* 2002 Jan;8(1):44-50.
- ⁶ Steen Carlsson K, Höjgård S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, Lindgren A, Berntorp E, Lindgren B. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia.* 2003 Sep;9(5):555-66.
- ⁷ Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, De Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg HM. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia.* 2002 Nov;8(6):745-52.
- ⁸ Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia.* 2001 Sep;7(5):446-52.
- ⁹ Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999 Jun;105(4):1109-13.
- ¹⁰ Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia.* 1998 Jul;4(4):413-7.
- ¹¹ Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettingshausen C, Pons S, Dzinaj T, Weimer C, Kornhuber B, Kreuz W. Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol.* 1998 Oct;77(4):171-4.

-
- ¹² Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg M. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2337-41.
- ¹³ Feldman B, Rivard G, Israels S et al. Final results from the Canadian hemophilia dose escalation prophylaxis trial. *J Thromb Haemost* 2003; 1(Suppl. 1): Abstract 219.
- ¹⁴ van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, Nieuwenhuis HK. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol*. 2001 Mar;112(3):561-5.
- ¹⁵ van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, van den Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol*. 2005 Jul;130(1):107-12.
- ¹⁶ Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am. J. Hematol*. 1994 Oct;47(2):113-7.
- ¹⁷ Wien. Klin. Wochenschr. 1987 Nov 20;99(22):773-7. [Home treatment in hemophilia] [Article in German] Pabinger I, Niessner H, Korninger C, Nowotny C, Stain M, Kyrle PA, Lechner K.
- ¹⁸ Lee AP, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. *Br Dent J*. 2005 Jan 8;198(1):33-8; discussion 26.
- ¹⁹ *Rev Clin Esp*. 1994 Jun;194(6):480-2. [Intra-articular methylprednisolone therapy in chronic hemophilic synovitis of the knee] [Article in Spanish] Rodríguez-Merchán EC, Villar A, Orbe A, Magallón M.
- ²⁰ *Clin. Orthop. Relat. Res*. 1997 Oct;(343):25-9. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia. Fernández-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, López J, Aoun R.
- ²¹ *Am. J. Hematol*. 1988 Jan;27(1):26-9. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy. Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J.
- ²² *J. Pediatr*. 2002 May;140(5):595-9. Evaluation of high concentration intranasal and intravenous desmopressin in pediatric patients with mild hemophilia A or mild-to-moderate type 1 von Willebrand disease. Gill JC, Ottum M, Schwartz B.
- ²³ *Haemophilia*. 2001 May;7(3):258-66. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. Leissinger C, Becton D, Cornell C, Cox Gill J.
- ²⁴ *Haemostasis*. 1991;21(5):273-7. Intranasal DDAVP: biological and clinical evaluation in mild factor VIII deficiency. Chistolini A, Dragoni F, Ferrari A, La Verde G, Arcieri R, Ege Mohamud A, Mazzucconi MG.
- ²⁵ *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*. 1994 Jan;77(1):6-12. Evaluation of desmopressin for dental extractions in patients with hemostatic disorders. Saulnier J, Marey A, Horellou MH, Goudemand J, Lepoutre F, Donazzan M, Gazengel C, Torchet M, Letang C, Schuhmann C.

-
- ²⁶ Avanosoglu A, Celik A, Ulman I, Ozcan C, Kavakli K, Nişli G, Gökdemir A. Safer circumcision in patients with haemophilia: the use of fibrin glue for local haemostasis. *BJU Int.* 1999 Jan;83(1):91-4.
- ²⁷ Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993 Mar;75(3):280-2.
- ²⁸ Martinowitz U, Schulman S, Horoszowski H, Heim M. Role of fibrin sealants in surgical procedures on patients with hemostatic disorders. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1996 Jul;(328):65-75.
- ²⁹ Harris S, Boggio LN. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. *Haemophilia.* 2006 May;12(3):237-40.
- ³⁰ Hilberg T, Herbsleb M, Puta C, Gabriel HH, Schramm W. Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. *Haemophilia.* 2003 Jan;9(1):86-93.
- ³¹ Santavirta N, Solovieva S, Helkama O, Lehto S, Kontinen YT, Santavirta S. Musculoskeletal pain and functional ability in haemophilia A and B. Physiotherapy and rehabilitation in haemophilia patients. *Rheumatol Int.* 2001 Sep;21(1):15-9.
- ³² Greene WB, Strickler EM. A modified isokinetic strengthening program for patients with severe hemophilia. *Dev Med Child Neurol.* 1983 Apr;25(2):189-96.
- ³³ Heijnen L, de Kleijn P. Physiotherapy for the treatment of articular contractures in haemophilia. *Haemophilia.* 1999 Mar;5 Suppl 1:16-9
- ³⁴ Ravanbod R., Turkaman G., Baghaipoor M. R., NAD'Ali F. Effect of ergometric exercise on factor VIII coagulant activity in patients with mild and moderate hemophilia A *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1 Supplement 1 July: abstract number CD026.
- ³⁵ R TIKTINSKY, B FALK, M HEIM, U MARTINOVITZ (2002) The effect of resistance training on the frequency of bleeding in haemophilia patients: a pilot study *Haemophilia* 8 (1), 22–27.
- ³⁶ Roche PA, Gijsbers K, Belch JJ, Forbes CD. Modification of haemophiliac haemorrhage pain by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Pain.* 1985 Jan;21(1):43-8.
- ³⁷ D. STEPHENSEN. (2005) Rehabilitation of patients with haemophilia after orthopaedic surgery: a case study. *Haemophilia* 11:s1, 26–29