

# Hemofilia



## COORDINADORAS:

Elhelou Ludmila  
ludmila\_eh@hotmail.com

Neme, Daniela  
danielaneme@yahoo.com

## AUTORES:

Arbesú, Guillermo  
Dávoli, Mauro  
Elhelou, Ludmila  
Gastaldo, Susana  
Honnorat, Egle  
López, María José  
Morell, Daniela  
Neme, Daniela  
Rescia, Virginia  
Romero Maciel, Ángeles  
Sánchez, María Elena  
Sliba, Gabriela  
Tezanos Pinto, Miguel  
Torresi, María Andrea

**Basada en la Guía de Tratamiento de la Fundación de la Hemofilia de la Argentina**

*Nota: Los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2015.*

## ÍNDICE

Definición, manifestaciones clínicas, clasificación y diagnóstico .....	169
Cuidados generales .....	170
Agentes hemostáticos.....	171
Tratamiento de las hemorragias: específicas, graves .....	171
Manejo odontológico .....	173
Manejo de cirugías.....	173
Profilaxis en pacientes con hemofilia.....	173
Inhibidores en hemofilia .....	174
Manejo del paciente con inhibidores .....	175
Tratamiento de eventos hemorrágicos .....	175
Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibido.....	176

### **Declaración de conflictos de interés:**

**Elhelou Ludmila:** Ha recibido honorarios de parte de Baxter y Novo Nordisk por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Daniela Neme:** Ha recibido honorarios de parte de Baxter, Novo Nordisk, Pfizer y Grifols por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Guillermo Arbesú:** Ha recibido honorarios de parte de Novonordisk, Baxter, Pfizer y CSL Behring por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Susana Gastaldo:** Ha recibido honorarios de parte de Novonordisk por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Miguel Tezanos Pinto:** Ha recibido honorarios de parte de Novonordisk por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

## Definición

La hemofilia es un desorden hemorrágico hereditario y congénito, originado por mutaciones en el cromosoma X, caracterizado por la disminución o ausencia de la actividad funcional de los factores VIII o IX. La hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno y en un tercio de los casos surge como consecuencia de mutaciones espontáneas (sin antecedentes familiares). La frecuencia de la **hemofilia A** (deficiencia del FVIII) es de aproximadamente 1 cada 5.000 a 10.000 nacimientos de varones y la de la **hemofilia B** (deficiencia del FIX) es de 1 cada 30.000 a 50.000 nacimientos.

## Manifestaciones clínicas

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

## Clasificación

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

Hemofilia severa	Hemofilia moderada	Hemofilia leve
<1% de factor	Entre el 1% al 5%	>5% de factor
Las hemorragias pueden ser espontáneas	Pueden sangrar por traumatismos insignificantes	Pueden sangrar por traumatismos severos, cirugías etc.
Episodios hemorrágicos muy frecuentes. Compromiso de varias articulaciones	Hemorragias menos frecuentes y pueden presentar compromiso articular	Hemorragias muy infrecuentes y es raro el compromiso articular

## Diagnóstico

La hemofilia se sospecha por la prolongación del APTT (que corrige con el agregado de plasma normal) y es necesaria la determinación del nivel de FVIII/FIX para su diagnóstico. (Tener en cuenta que en la enfermedad de von Willebrand, de mayor incidencia, el dosaje de FVIII puede estar disminuido). En las siguientes situaciones clínicas se debe considerar el diagnóstico de hemofilia:

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

### Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares:

Se aconseja obtener sangre del cordón umbilical (colocar en un tubo con citrato, centrifugar y separar el plasma) y determinar el nivel de FVIII/FIX en caso de neonatos masculinos de madres portadoras o con posibilidad de serlo. El diagnóstico de hemofilia B leve puede ser dificultoso por los niveles normalmente disminuidos de FIX en los neonatos (que se normalizan alrededor del sexto mes).

### Diagnóstico molecular

Constituye el método para identificar la mutación responsable de la hemofilia y es el método recomendado para detección de portadoras.

### Diagnóstico prenatal

Es posible realizar un diagnóstico prenatal por medio del estudio genético de una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 11 de gestación, o de amniocentesis (alrededor de la semana 20 de gestación). Es preciso conocer la mutación de la familia con anterioridad para poder realizar el estudio. También, en algunos casos, es posible realizar el estudio genético (preimplantatorio) en embriones.

### Cuidados generales en pacientes con hemofilia

- El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es el que puede ofrecer un **centro de atención integral**. Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes incluyen: la prevención de hemorragias y daño articular, la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias y el manejo de las complicaciones.
- Las hemorragias deben ser tratadas lo más **precozmente** posible. El tratamiento consiste en la administración por vía endovenosa del concentrado que contiene el factor plasmático deficiente (FVIII o FIX). La demora en la administración del concentrado determina mayor dificultad en la resolución del cuadro y mayores secuelas. Comprimir en forma sostenida durante 5 minutos luego de toda venopunción.
- El **tratamiento domiciliario** es la forma ideal de manejo de los episodios leves (y algunos moderados), para lo cual es importante aprender a reconocer las hemorragias, determinar su severidad, contar con la medicación en el domicilio, infundir con la técnica correcta y realizar un uso responsable de los concentrados.
- Los concentrados pueden producir (con poca frecuencia) **reacciones alérgicas** (rinorrea, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vómitos, etc.) que se presentan, en general durante la infusión o dentro de las horas siguientes. Los antihistamínicos controlan los síntomas. Tener en cuenta que las reacciones alérgicas en pacientes con hemofilia B pueden preceder o ser simultáneas a la presencia de un inhibidor. Se recomienda que la administración de las primeras 20 dosis de FIX sean realizadas en un ámbito hospitalario.
- Es imprescindible llevar un **registro** de la administración domiciliaria de los concentrados.
- Es importante que los pacientes asistan a los talleres educativos a fin de incorporar o afianzar conceptos necesarios para un manejo más adecuado del tratamiento.
- Los pacientes deben evitar aquellas **actividades** en las que podrían producirse traumatismos (juegos bruscos, fútbol, boxeo, rugby, etc.). Debe fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras actividades que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación.
- Debe evitarse el uso de **medicamentos** que afecten la función plaquetaria, particularmente el ácido acetilsalicílico (o aspirina). El uso de analgésicos como paracetamol es una alternativa segura. Los antiinflamatorios (diclofenac, ibuprofeno, meloxicam, etc.) se indican en dosis más bajas que las habitualmente recomendadas y por períodos cortos de tiempo. Los pacientes con hemofilia tienen mayor riesgo de presentar hemorragia del tubo digestivo, por lo que se recomienda la protección gástrica cuando se administran antiinflamatorios en forma prolongada.
- Deben elevarse los niveles de factor a los valores adecuados antes de someterse a cualquier procedimiento invasivo.
- Las **inyecciones intramusculares** deben evitarse. De ser necesarias, se deberá administrar una dosis de factor previa para evitar una hemorragia muscular.
- Considerando el riesgo de hemorragia cerebral, los pacientes con hipertensión arterial deben ser controlados y tratados adecuadamente.
- El sobrepeso corporal impacta de manera negativa en los pacientes con hemofilia, produciendo disminución del rango articular, aumento del dolor artropático, aumento del desarrollo de lesiones articulares, así como incremento del riesgo de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.
- Los pacientes con serología positiva para HIV-HCV deben ser controlados por especialistas en forma periódica.
- Los niños deben recibir el plan de **vacunación** habitual en forma completa. En caso de ser posible, las vacunas deberán ser aplicadas en forma subcutánea. En caso de administración intramuscular, se deberá administrar una dosis de factor previo a la vacunación. Todos los pacientes deben estar inmunizados para las hepatitis A y B.
- Los **controles de hemostasia** se realizan en forma periódica desde el inicio de la administración de los concentrados (ver determinación de inhibidores).  
Las **mujeres** familiares de un paciente con hemofilia (madre, hermanas, hijas) deben tener determinado

el nivel de FVIII/IX, sobre todo antes de una cirugía, antes de un embarazo, del parto o en presencia de síntomas de sangrado.

- Las mujeres **portadoras** o con posibilidad de serlo que cursen un embarazo de feto masculino, deberán entregar **recomendaciones** escritas al obstetra en relación a los niveles de FVIII/IX de la paciente (y el riesgo de sangrado) como las relacionadas al neonato:
  - evitar el uso de fórceps, ventosas, electrodos o muestras de cuero cabelludo
  - evitar inyecciones intramusculares y procedimientos quirúrgicos
  - obtener sangre de cordón (para dosaje del factor)
  - realizar ecografía transcraneana, sobre todo en caso de parto laborioso
  - compresión sostenida (5 min) luego de toda venopunción

### Agentes hemostáticos y tratamiento

#### Concentrados de factor de coagulación

- Concentrados de factor VIII y IX fraccionados del plasma: el procesamiento actual ha disminuido significativamente el riesgo de infecciones, por lo que se consideran altamente seguros.
- Concentrados recombinantes de FVIII y FIX

#### Otros productos del plasma

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

#### Otras opciones terapéuticas

- Desmopresina: es el tratamiento más recomendable para los pacientes con hemofilia A leve, cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado. Dosis:  $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ . (Se debe realizar el test de desmopresina previamente).
- Antifibrinolíticos:
  - Ácido tranexámico: es útil como terapia coadyuvante, principalmente en sangrados mucosos. Su uso está contraindicado en hematuria. Dosis:  $25 \text{ mg}/\text{kg}$  cada 8 hs por vía oral ( $15 \text{ mg}/\text{kg}$  EV).
  - Ácido  $\epsilon$  amino caproico:  $50\text{-}100 \text{ mg}/\text{kg}$  cada 6 horas (dosis máx  $24 \text{ g}/\text{d}$ ).

#### Selección de productos terapéuticos

Los pacientes deben ser tratados de preferencia con productos recombinantes si nunca estuvieron expuestos a productos derivados del plasma humano. Los aspectos más importantes a tener en cuenta son la seguridad y eficacia. También deben considerarse el costo, volumen, facilidad de reconstitución, condiciones de preservación, disponibilidad, etc.

#### Modalidades de tratamiento

- a demanda: administración de los concentrados sólo ante la aparición de un evento hemorrágico
- profilaxis: administración de concentrados para disminuir o evitar la presencia de hemorragias articulares.

#### Tratamiento de las hemorragias

El tratamiento de los eventos hemorrágicos debe instaurarse lo más temprano posible.

##### Cálculo de dosis

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

#### Manejo de hemorragias específicas

- Hemartrosis: elevar el nivel del factor al 30% con los primeros síntomas o después del trauma. Para una hemorragia articular más significativa elevar el nivel al 50-60%. Continuar tratamiento durante 2 a 3

días hasta que los síntomas hayan mejorado significativamente. Repetir la dosis cada 12-24 hs. Medidas adyuvantes: hielo local intermitente, reposo temporal y analgésicos. Movilizar la articulación tan pronto como sea posible, cuando el dolor haya mejorado. Completar con fisioterapia de rehabilitación.

- Hematomas musculares: Elevar el nivel de factor al 30% con los primeros síntomas o inmediatamente después del trauma. Según la severidad de la hemorragia se continuará el tratamiento sustitutivo, así como las medidas adyuvantes. En caso de hematomas en miembros superiores o inferiores, se deberá evaluar el compromiso neurovascular. (En presencia de un síndrome compartimental se recomienda internar al paciente, administrar dosis de factor que mantenga niveles plasmáticos superiores al 50%, durante al menos 7 días). Evitar todo procedimiento quirúrgico y/o invasivo. Una vez finalizado el tratamiento diario, el paciente debe continuar con profilaxis por al menos 2-4 semanas.
  - Hematoma de músculo psoas-iliaco: esta hemorragia puede presentarse simulando un abdomen agudo (diagnóstico diferencial con apendicitis, en la localización derecha) con dolor en fosa ilíaca, ingle y/o región lumbar, dolor y limitación en la extensión del muslo (pero no en la rotación de la cadera). Puede haber parestesias e hipoestesia en muslo. Ante sospecha de hematoma de psoas se recomienda internar al paciente, reposo absoluto y elevar inmediatamente el nivel de factor por encima del 50% durante 48 a 96 horas. Mantener luego niveles superiores a 30% durante 5 a 7 días más. Si la evolución es adecuada, disminuir paulatinamente los niveles del factor y continuar con profilaxis durante 4 a 12 semanas, mientras se inicia la actividad física. Realizar estudios por imágenes (ecografía o tomografía computada), para confirmación diagnóstica y seguimiento. La fisioterapia es necesaria, una vez resuelto el hematoma, para restaurar la fuerza muscular y la actividad plena.
- Hematuria: No usar antifibrinolíticos. Indicar hidratación abundante durante 48-72 horas y reposo. Evaluar causas de hematuria (infección, litiasis, etc.). Si persiste (por más de 72-96 hs), elevar el nivel del factor al 30%. Tener en cuenta que la administración del factor puede llevar a la formación de coágulos en la vía urinaria. En presencia de dolor tipo cólico utilizar analgésicos y antiespasmódicos.
- Hemorragia en cavidad bucal: Algunas hemorragias pueden ser controladas con el uso de antifibrinolíticos solamente, otras requieren el agregado del factor (nivel a alcanzar >30%). Se debe asegurar una adecuada hemostasia para la cicatrización, por lo que en general, el tratamiento es de 3-4 días. Indicar dieta blanda y fría durante varios días. En niños evitar el uso de chupete hasta la resolución del cuadro.
- Epistaxis: en algunos casos es suficiente la aplicación de un taponaje adecuado y la administración de antifibrinolíticos. Aplicar presión firme en la parte blanda de la nariz durante al menos 20 minutos. Si continúa el cuadro clínico administrar tratamiento sustitutivo con factor (nivel >30%).
- Hematomas subcutáneos: en general no requieren terapia sustitutiva. Puede ser útil la aplicación de presión firme y hielo. Evaluar en niños la extensión para determinar la necesidad de tratamiento con factor.
- Heridas cortantes: en heridas superficiales realizar limpieza de la herida y aplicar presión. En heridas profundas, elevar el nivel de factor al 50% y realizar sutura correspondiente. Continuar tratamiento durante 3-4 días. Para retirar los puntos de sutura generalmente se requiere otra infusión de factor.
- Fracturas: elevar nivel factor  $\geq 50\%$  y mantener durante 5 días. Continuar con niveles de 30% durante 5-10 días. Considerar profilaxis por 1 a 3 meses. Tratar de evitar colocación de yeso completo. En caso de necesidad de resolución quirúrgica, manejar esquema de cirugía mayor.

### Manejo de hemorragias graves

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

- Traumatismo de cráneo/hemorragia en SNC: ante traumatismos de cráneo y/o síntomas/signos sugestivos de hemorragia en SNC administrar el factor de inmediato. Luego solicitar estudio por imágenes. En presencia de hemorragia en SNC continuar con factor diario durante al menos 15 días (nivel 50%). Luego indicar profilaxis por al menos 6 meses. En caso de recurrencia de la hemorragia, la profilaxis deberá ser de por vida.
- Vía aérea superior: los traumatismos de cuello, amigdalitis severas, procesos o procedimientos odontológicos pueden producir hemorragias que comprometen la vía aérea, poniendo en riesgo la vida del pa-



ciente. Hospitalizar al paciente, puede ser necesaria la intubación orotraqueal para mantener permeable la vía aérea. Continuar tratamiento sustitutivo diario hasta resolución del cuadro.

- Hemorragias digestivas: evaluar causa de la misma y requerimiento de tratamiento local de ser necesario. Indicar tratamiento diario con factor hasta resolución del cuadro. Continuar con profilaxis por al menos 3 semanas.

*La infusión continua de factor permite mantener niveles constantes diarios en caso de hemorragias severas. Es necesario el monitoreo diario de los niveles plasmáticos alcanzados.*

### Manejo odontológico

Administrar factor para alcanzar un nivel plasmático cercano al 50% antes de procedimientos que requieran anestesia troncular.

Para extracciones dentales administrar factor 10-15 minutos antes de la anestesia para alcanzar un nivel mínimo del 50% del factor correspondiente. Continuar tratamiento con una dosis diaria por 48 hs. (nivel requerido  $\geq 30\%$ ). En caso de procedimientos extensos iniciar tratamiento con agentes antifibrinolíticos 12 horas antes del procedimiento, continuar con el mismo por 5-7 días. Para los procedimientos extensos o las intervenciones en pacientes con inhibidor se sugiere hospitalización para un manejo médico apropiado. Cuando se recambian los dientes primarios pueden ocurrir hemorragias. Realizar compresión y colocar hielo para controlar el sangrado. Si esto no resulta efectivo, iniciar terapia con antifibrinolíticos. En pocos casos, podría ser necesario administrar factor.

### Manejo de cirugías

El manejo del paciente que requiere cirugía debe ser abordado en un servicio asistencial en contacto con un profesional entrenado en el tratamiento de la hemofilia. La respuesta individual del paciente al factor correspondiente debe ser documentada antes de la cirugía (prueba in vivo). Si el paciente no responde adecuadamente, se debe descartar la presencia de un inhibidor (anticuerpo específico anti-FVIII/IX). Inmediatamente antes del procedimiento (o de la intubación, en caso de anestesia general), indicar una dosis de factor para elevar el nivel plasmático a 80-100%. Mantener niveles superiores al 50% en el postoperatorio inmediato. Es preferible una terapia de infusión continua monitoreada y ajustada al dosaje diario del factor correspondiente. Mantener un nivel apropiado de factor durante 5 a 7 días para cirugías menores y de 10 a 14 días para cirugías mayores y/o traumatológicas. Indicar profilaxis post quirúrgica durante 1 a 3 meses. Procedimientos quirúrgicos menores: (Ej.: punción lumbar, arterial, endoscopías, artrocentesis, sinovectomías químicas, etc.) infundir factor 10 minutos antes de la realización de los mismos para alcanzar nivel plasmático del 50%. Continuar con niveles  $\geq 30\%$  durante 48 hs.

### Profilaxis en pacientes con hemofilia

La profilaxis continua desde temprana edad (primaria) es el tratamiento ideal del paciente con hemofilia severa y es el único capaz de prevenir la artropatía hemofílica. Los pacientes con hemofilia moderada que presenten hemartrosis recurrentes deberían recibir tratamiento profiláctico a corto o largo plazo.

Profilaxis primaria	Tratamiento regular continuo (mínimo de 45 semanas anuales) que comienza a aplicarse: - luego de la primera/segunda hemartrosis, en ausencia de una enfermedad articular óseo-cartilaginosa, - a partir de los 2 años si no ha ocurrido aún una hemartrosis, - posterior a una hemorragia en SNC (en ausencia de las 2 situaciones previas).
Profilaxis secundaria	Tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido más de 2 hemartrosis o en presencia de daño articular
Profilaxis intermitente	Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias durante períodos cortos (entre 1 a 6 meses) en las siguientes situaciones: - posterior a hematomas musculares, - pre y post cirugías ortopédicas (junto a la kinesioterapia), - hemartrosis recurrentes en una misma articulación, - post hemorragia grave

**Dosis:** FVIII: 20-40 UI/kg tres veces por semana; FIX: 30-50 UI/kg dos veces por semana. El esquema deberá ajustarse en forma individualizada. Se puede iniciar un esquema de una dosis por semana e ir escalando hasta administrar el esquema óptimo.

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

**Evaluación:** los pacientes deberán ser controlados clínicamente en forma periódica. Se realizarán controles de recuperación in vivo (antes y después de la dosis correspondiente de la profilaxis). Se controlará adherencia al tratamiento y técnicas correctas de infusión del factor.

**Duración de la profilaxis:** la profilaxis continua debe realizarse hasta que los pacientes alcancen la madurez física (alrededor de los 18 años). Luego, se recomienda continuar la profilaxis ajustando esquema (dosis y frecuencia) en base al fenotipo. Los pacientes que suspendan profilaxis luego de los 18 años deben ser controlados cuidadosamente. En caso de presencia de hemartrosis frecuentes, se debería restaurar el esquema de profilaxis con el objeto de prevenir artropatía y mantener la calidad de vida.

**Profilaxis en adultos:** debe considerarse profilaxis a corto o largo plazo en pacientes con artropatía avanzada si los episodios de sangrado recurrentes interfieren de manera significativa con el trabajo o la motilidad.

## Inhibidores en hemofilia

### Definición. Diagnóstico. Clasificación. Seguimiento

Los **inhibidores** son anticuerpos dirigidos contra el FVIII o FIX. Interfieren con la acción del concentrado de factor infundido, haciéndolos ineficaces. Implican la necesidad de utilizar agentes hemostáticos alternativos (bypaseantes) de mayor costo y menor eficacia. El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación del tratamiento más significativa observada en pacientes con hemofilia. La mayoría de los inhibidores en hemofilia son de tipo I, que neutralizan completamente a los factores. El 20-30% de los pacientes con hemofilia A severa y menos del 5% de los pacientes con hemofilia B severa desarrolla inhibidores. La presencia de un inhibidor no modifica la frecuencia o severidad de las hemorragias, pero hace más dificultoso el manejo de las mismas.

En un paciente con hemofilia, un APTT prolongado que no corrige con el agregado de plasma normal, constituye un importante indicio de la presencia de inhibidor. El **diagnóstico** de los inhibidores se deberá realizar con el método de Bethesda modificado o Nijmegen. Se considera un título positivo a  $> 0,6$  UB/ml. El mayor riesgo de desarrollo de inhibidor se presenta en las primeras 20 exposiciones al FVIII/IX.

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

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

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

- al inicio del tratamiento sustitutivo: cada 5 días de exposición (DE) durante las primeras 20 exposiciones o cada 3 meses (lo que ocurra primero), luego cada 10 DE hasta la exposición número 50. (Nota: 1 DE es un día calendario, independiente de la cantidad de dosis de factor recibidas en esas 24 hs).
- luego de un tratamiento intenso ( $\geq 5$  DE continuados) en pacientes mínimamente expuestos y en pacientes con hemofilia A leve.
- previo a cirugía o procedimiento invasivo



- ante la falta de respuesta al tratamiento habitual de una hemorragia (no es necesario el washout)
- cada 6 meses en pacientes en profilaxis
- una vez al año en todos los pacientes
- en pacientes con hemofilia B ante la presencia de una reacción alérgica asociada a la infusión del FIX.

### Manejo de los pacientes con inhibidores

El manejo de los pacientes con inhibidor comprende:

- Tratamiento de inmunotolerancia (IT) para intentar erradicar el inhibidor
- Tratamiento de los episodios hemorrágicos
- Profilaxis con agentes *bypaseantes*

Los **agentes *bypaseantes*** disponibles para el tratamiento de los pacientes con inhibidor de alta respuesta son:

- concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa): producto derivado plasmático; contiene FII, IX y X no activados y VII activado; contiene trazas de FVIII. Dosis máxima: 100 UI/kg. Dosis máxima diaria: 200 UI/kg.
- FVII activado recombinante (rFVIIa): producto recombinante; no produce respuesta anamnésica.

Si bien la eficacia de ambos agentes ha sido ampliamente demostrada, está asociada a variaciones significativas intra e inter-individuales.

### Tratamiento de eventos hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor

El anticuerpo contra el FVIII/IX es la complicación más temida con respecto al tratamiento de la hemofilia. La inmunotolerancia es la única estrategia demostrada exitosa para erradicar el inhibidor.

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

#### Inhibidor de baja respuesta

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

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

#### Inhibidor de alta respuesta:

- Hemorragias menores: (independiente del título actual de inhibidor)
  - rFVIIa: 270 µg/kg/día en bolo EV, o 90 µg/kg cada 2 horas de 1-3 dosis/día ó
  - CCPa: 50-100 UI/kg en bolo EV por día
    - La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta resolución del cuadro clínico. Si no hubiera respuesta al tratamiento, implementar esquema de manejo de hemorragia mayor.
- Hemorragias mayores: Iniciar el tratamiento en forma inmediata con rFVIIa 90-120 µg/kg cada 2 horas o CCPa 100 UI/kg. Evaluar título de inhibidor actual:
  - título bajo (<5 UB/ml): tratamiento indicado en hemorragia mayor en pacientes con inhibidor de baja respuesta. Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII-IX deseado (>50%). Considerar que alrededor del 5° día de inicio de FVIII/IX el título de inhibidor aumenta (>5 UB/ml). En este último caso se deberá utilizar agentes *bypaseantes*.
  - título alto de inhibidor (≥ 5 UB/ml): rFVIIa: 90-120 µg/kg en bolo EV cada 2 horas durante las primeras 24-48 horas; luego prolongar intervalo de aplicación cada 3-6 horas, según evolución clínica. (En niños puede ser necesario utilizar una dosis mayor a 120 µg/kg).

ó

- CCPa: 50-100 UI/kg cada 6-12 horas. (Es posible que en estas circunstancias la dosis máxima diaria de 200 UI/kg sea excedida. En este caso debe evaluarse riesgo/beneficio). Se recomienda incrementar la dosis o disminuir los intervalos de dosis si la respuesta clínica es parcial. Ante la falta de respuesta o deterioro del cuadro, se sugiere cambiar por el agente bypassante alternativo. Si la respuesta al tratamiento con el agente alternativo no es adecuada debería considerarse el tratamiento secuencial con ambos productos. (Terapia secuencial: CCPa 100 UI/kg, a las 6 horas rFVIIa 90 µg/kg cada 2 horas por 2-3 dosis; a las 4 horas nuevamente CCPa 100 UI/kg).
- En caso de hemorragias musculares extensas o hematoma de músculo psoas, se sugiere realizar tratamiento indicado en hemorragia mayor.
- Considerar las medidas adyuvantes en el tratamiento de las hemorragias, así como la rehabilitación kinésica y la profilaxis post evento (ver en capítulo profilaxis en pacientes con inhibidor).

### Hemofilia B

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

### Otras recomendaciones

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

### Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor.

#### Indicaciones

Se sugiere considerar profilaxis con agentes bypassantes en los siguientes escenarios: (**Categoría 2A**)

#### 1- Niños con diagnóstico reciente de inhibidor, candidatos a inmunotolerancia (IT):

- antes y durante la IT, con el fin de disminuir los episodios hemorrágicos y prevenir artropatía.
- previo a IT se recomienda usar rFVIIa a fin de evitar el aumento del título inhibidor (anamnesis).
- durante IT: suspender profilaxis cuando se obtengan valores medibles de FVIII/FIX.

#### 2- Pacientes con hemorragia en SNC:

- profilaxis posterior al evento durante  $\geq 6$  meses. Usar esquemas con las dosis más elevadas. En caso de recurrencia podría considerarse profilaxis de por vida.

#### 3- Hemorragias graves con riesgo de vida.

- profilaxis posterior al evento durante 1-3 meses.

#### 4- Pacientes no candidatos a IT o con fracaso a la misma:

- a. **hemorragias múltiples** que afecten presentismo escolar/laboral, hospitalizaciones periódicas, etc.
- b. **articulación blanco**
- c. **posterior a hematoma muscular**
- d. **previo/post cirugía ortopédica**

- En todos estos casos, la profilaxis se debería realizar durante un lapso de 3 a 6 meses, definiendo un objetivo claro.
- Se recomienda indicar programa de rehabilitación kinésica concomitante.
- Si no se alcanza el objetivo inicial, se podrá modificar esquema de profilaxis o interrumpirla.

- Si se logra el objetivo, evaluar continuar profilaxis por un período similar o interrumpirla.
- Post fracaso IT en niños: considerar profilaxis a largo plazo

### Esquemas

Se recomienda realizar la elección del producto para la profilaxis en forma individual considerando respuesta conocida al tratamiento, disponibilidad, adherencia, factibilidad, etc.

- rFVIIa 90 µg/kg/día, o días alternos, ó 90-270 µg/kg trisemanal. o
- CCPa 85 UI/kg (±15%) trisemanal
- Si el esquema inicial no es efectivo, incrementar la frecuencia de la infusión sería más efectivo que incrementar la dosis.
- En pacientes adultos candidatos a profilaxis con bypaseantes, considerar y vigilar las comorbilidades que puedan incrementar el riesgo de trombosis.
- No todos los pacientes mostrarán beneficio con la profilaxis con bypaseantes.

### Bibliografía

1. Guías para el Tratamiento de la Hemofilia. 2º edición. Federación Mundial de Hemofilia.
2. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). British Journal of Haematology. 2013, 160, 153–170.
3. Guía de Tratamiento de la Hemofilia. 1º edición. Fundación de la Hemofilia.
4. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. British Journal of Haematology. 2010;149: 498–507.
5. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (document #179).
6. MASAC Recommendation Regarding Prophylaxis with Bypassing Agents in Patients with Hemophilia and High Titer Inhibitors (document #220).
7. MASAC Recommendation Regarding the Use of Bypassing Agents in Patients with Hemophilia A or B and Inhibitors (document #220).
8. When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered? Haemophilia. 2011,17, e849-e857.

