



## Hemofilia

### **Coordinadoras:**

Garbiero, Susana  
sugarjp@gmail.com

Neme, Daniela  
dneme@hemofilia.org.ar

### **Autores:**

Campregher, Gabriel  
Cocca, Andrea  
Costa, Alejandra  
Do Nascimento, Patricia  
Garbiero, Susana  
Golobuzky, Verónica H  
López, María José  
Moscatelli, Malena  
Neme, Daniela  
Pierdominich, Marta  
Portalez, Ana  
Quinteros, Rosana  
Radic, Pamela  
Romero Maciel, Ángeles  
Rosetti, Liliana  
Sliba, Gabriela  
Schwery, Maya  
Del Río, Lina

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

Daniela Neme declara haber recibido honorarios por parte de CSL, Biomarin, Sanofi, Novonordisk y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías. Andrea Cocca declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Kedrion por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Gabriela Sliba declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Roche y Bayer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

## Índice

Definición, manifestaciones clínicas, clasificación y diagnóstico .....	221
Cuidados generales o situaciones especiales .....	222
Agentes hemostáticos.....	224
Tratamiento de las hemorragias .....	225
Manejo odontológico .....	226
Manejo de cirugías.....	226
Profilaxis en pacientes con hemofilia.....	227
Inhibidores en hemofilia .....	228
Manejo del paciente con inhibidores .....	228
Tratamiento de eventos hemorrágicos .....	229
Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor .....	230

## 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 limitación severa 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% (<1 UI/dl) de factor	Entre el 1% al 5%	>5% y 40%
Las hemorragias articulares son muy frecuentes, pueden ser espontáneas. Hay compromiso de varias articulaciones	Las hemorragias son menos frecuentes	Las hemorragias se asocian a traumatismos severos, cirugías etc.

## Diagnóstico (1)

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 del labio superior (en general traumático) suele ser otra localización habitual de hemorragia persistente en estos pacientes.

## Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares (1)

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 (1)

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

## Diagnóstico prenatal (2A)

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). También, en algunos casos, es posible realizar el estudio genético (preimplantatorio) en embriones. Se recomienda conocer la mutación de la familia con anterioridad para poder realizar los estudios.

### Cuidados generales en pacientes con hemofilia (1)

- » 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 los síntomas iniciales de 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 (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 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. Se podrá aplicar una compresa fría durante 5 minutos en el área donde se administrará la vacuna; debe emplearse una aguja con el menor calibre disponible (25-27 y realizar luego compresión sostenida en el área durante 5 minutos.
- » 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. Si el nivel de FVIII/FIX fuera entre 5-40% se define diagnóstico de hemofilia leve, entre 1-5% hemofilia moderada y <1% hemofilia severa. En estos casos la mujer no se diferencia-

ría, en cuanto al riesgo de presentar hemorragias, de un hombre con hemofilia con los mismos niveles de FVIII/FIX y debería recibir tratamiento similar. Algunas mujeres portadoras con niveles de FVIII/FIX entre 40-60% pueden presentar hemorragias y se definen entonces como portadoras sintomáticas. Aproximadamente un tercio de las portadoras tiene sangrados similares a los de un hombre con hemofilia leve, además de otros más específicos como menorragias, hemorragias posparto, dismenorrea o anemia persistente.

- » La terapia hormonal combinada (anticonceptivos orales, subcutáneos o transdérmicos) o el dispositivo intrauterino con levonorgestrel son útiles para el control de menorragias. Los antifibrinolíticos orales también resultan efectivos. En mujeres portadoras con niveles FVIII<50% se recomienda realizar prueba de desmopresina para determinar su utilidad como opción de control de hemorragias.

Se deberá determinar el nivel de FVIII en el tercer trimestre del embarazo en caso de que el nivel basal de la portadora sea inferior a 50%, para determinar el riesgo hemorrágico durante el parto y el posparto. Para el parto, los niveles de FVIII/FIX de las mujeres portadoras deberán ser  $\geq 50\%$ . El parto debería realizarse en un hospital con acceso a especialistas en hemofilia. La anestesia de bloqueo regional (epidural) no está contraindicada si los resultados de las pruebas de coagulación son normales y el nivel de FVIII/FIX es  $> 50\%$  con o sin tratamiento.

Los niveles de FVIII de las portadoras descienden rápidamente después del parto, alcanzando los niveles basales entre los 7-10 días posparto. Es importante el monitoreo de los niveles de FVIII posparto, siendo necesario mantenerlos en nivel  $>50\%$  por lo menos 3 días posparto vaginal y durante 5 días post cesárea. Se recomienda el seguimiento durante aproximadamente 1-2 meses posparto para monitorear una posible hemorragia.

- » Las mujeres **portadoras** o con posibilidad de serlo que cursen un embarazo de feto masculino, deberán entregar las siguientes **recomendaciones** escritas al obstetra:
  - 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.

### Enfermedad cardiovascular y hemofilia

Las personas con hemofilia (PCH) presentan aterosclerosis en tasas similares a las de la población general. Numerosos estudios informan incremento de la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) desde los 30 años de edad, independiente del tipo y severidad de la hemofilia. La HTA es la principal causa de hemorragia en sistema nervioso central (SNC) en adultos.

#### Recomendaciones:

- » Prevenir y manejar los **factores de riesgo cardiovascular** de la misma forma que la población general
- » Ofrecer el mismo tratamiento de la **enfermedad coronaria** que a la población general.
  - para **cateterismo diagnóstico**: elevar nivel de FVIII/IX a más de 50% y mantener  $>30\%$  por 72 hs.
  - todo procedimiento de **intervención percutánea** requiere niveles de FVIII/IX de 80-100% y luego 30%.
  - no se recomienda el uso de DDAVP (desmopresina).
  - el acceso radial es de preferencia.
  - los *stents liberadores de droga* pueden utilizarse.
  - **antiagregación** con una sola droga: mantener nivel valle  $>1-5\%$ .
  - **doble antiagregación**: mantener nivel valle 5-15%.
  - El uso de **terapia fibrinolítica** sólo puede considerarse después de corrección completa de la hemostasia con factor de coagulación deficiente.
  - **Cirugía de bypass coronario**: mantener niveles de FVIII/IX 80-100% los primeros 3 días (bolo inicial y otro al salir de bomba). Uso de infusión continua para niveles estables. Luego niveles  $>50\%$  hasta día 10-14. Uso concomitante de antifibrinolíticos, sin demostración de influencia en resultados. (heparina y protamina esquema estándar).
- » Se prefieren las **válvulas biológicas** (para evitar la necesidad de anticoagulación a largo plazo). Considerar TAVI (implantación de válvula aórtica transcáteter). Anticoagulación oral por 3 meses (RIN:

2-3) y mantener niveles FVIII/FIX  $\geq 15\%$ . En **prótesis mecánicas**, se deben mantener niveles de factor no inferiores a 30%.

- » En **fibrilación auricular**: pacientes con nivel basal  $<20\%$  con muy alto riesgo de accidente cerebrovascular, en quienes se considere la anticoagulación oral, se deben mantener niveles de FVIII/IX 15-30% (antagonistas vitamina K o aco directos). En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo y alto riesgo de hemorragia (en quienes la anticoagulación oral no puede ser llevada a cabo), se recomienda el cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo o ablación/cardioversión.
- » La **tromboprolifaxis farmacológica** en cirugía ortopédica mayor es controvertida.
- » Actualmente no existe un consenso sobre el **tratamiento del tromboembolismo venoso** en PCH. Se sugieren dosis terapéuticas de anticoagulantes cuando los niveles del factor de coagulación deficiente se mantienen por encima de 15-30%, durante 6-8 semanas.
- » En pacientes con hemofilia e inhibidor se aceptan bajas dosis de aspirina. No clopidogrel. No trombolíticos. No anticoagulación.

## Agentes hemostáticos y tratamiento

### Concentrados de factor de coagulación

- » Concentrados de factor VIII y IX fraccionados del plasma
- » Concentrados recombinantes de FVIII y FIX de vida media estándar (SHL, por sus siglas en inglés) y de vida media prolongada (EHL)

### 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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . (Se debe realizar el test de desmopresina previamente). No se recomienda la administración de más de 2 dosis. No se recomienda su uso en menores de 2 años ni en mayores de 65 años.
- » Antifibrinolíticos:
  - Ácido tranexámico: es útil como terapia coadyuvante, principalmente en sangrados mucosos. Su uso está contraindicado en hematuria. Dosis: 25 mg/kg cada 8 hs. por vía oral (15 mg/kg EV).
  - Ácido  $\epsilon$  amino caproico: 50-100 mg/kg cada 6 horas (dosis máxima 24 g/d).
- » Emicizumab: anticuerpo monoclonal biespecífico que (a través de su unión al FIXa y FX) activa el FX; de administración subcutánea, para pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor

### Selección de productos terapéuticos

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

### Modalidades de tratamiento

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

## Tratamiento de las hemorragias (1)

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 (SHL), la dosis deberá multiplicarse por 1,2 en adultos y 1,5 en niños).

### Manejo de hemorragias específicas

- » Hemartrosis: elevar el nivel del factor a  $\geq 30\%$  con los primeros síntomas o después del trauma. No es necesaria la realización de un estudio por imagen para iniciar el tratamiento. Para una hemorragia articular más significativa elevar el nivel al 50-60%. Continuar tratamiento durante 2 a 3 días hasta que los síntomas hayan mejorado significativamente. Repetir la dosis cada 12-24 hs (SHL) o cada 24-72 hs (EHL). No se recomienda la artrocentesis de rutina. 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 entre 30-50% con los primeros síntomas o inmediatamente después del trauma. Según la severidad de la hemorragia se continuará el tratamiento sustitutivo, así como las medidas adyuvantes. En caso de hematomas en miembros superiores o inferiores, se deberá evaluar el compromiso neurovascular. (En presencia de un 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-ilíaco: esta hemorragia puede presentarse simulando un abdomen agudo (diagnóstico diferencial con apendicitis, en la localización derecha) con dolor en fosa ilíaca, ingle y/o región lumbar, dolor y limitación en la extensión del muslo (pero no en la rotación de la cadera). Puede haber parestesias 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 24-48 horas y reposo. Evaluar causas de hematuria (infección, litiasis, etc.). Si persiste, 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 hemostasia adecuada 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.

- » o Hemorragias postparto: administrar factor de reemplazo de inmediato. La terapia de reemplazo de factor, los antifibrinolíticos y la terapia hormonal son las otras terapias para su tratamiento. La DDAVP se recomienda ocasionalmente en el período posparto para portadoras de hemofilia A.

### Manejo de hemorragias graves

Ante hemorragias severas (toda hemorragia que ponga en riesgo la vida del paciente o la vitalidad de un miembro u órgano), administrar factor inmediatamente, antes de la confirmación diagnóstica, con el objetivo de alcanzar un nivel 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 o, idealmente, de por vida.
- » Vía aérea superior: los traumatismos de cuello, amigdalitis severas, procesos o procedimientos odontológicos pueden producir hemorragias que comprometen la vía aérea, poniendo en riesgo la vida del paciente. Hospitalizar al paciente, puede ser necesaria la intubación orotraqueal para mantener permeable la vía aérea. Continuar tratamiento sustitutivo diario hasta resolución del cuadro.
- » Hemorragias digestivas: evaluar causa de la misma y requerimiento de tratamiento local de ser necesario. Indicar tratamiento diario con factor hasta resolución del cuadro. Continuar con profilaxis por al menos 3-4 semanas.

Localización de la hemorragia	Nivel de FVIII/FIX deseado	Duración (días)
articular	30-50%	1-3
muscular superficial/pequeño	30-50%	2-4
muscular profundo/extenso o músculo psoas	inicial: >50% mantenimiento: 30-50%	2-3 5-7 y luego profilaxis 1-3 meses
SNC	inicial: 70-100% mantenimiento: 50%	5-7 7-15 y luego profilaxis por 6 meses
vía aérea superior	70-100%	5-7
gastrointestinal	inicial: 70-100% mantenimiento: 50%	2-3 5-7 y luego profilaxis por 3-4 semanas

### Manejo odontológico

Administrar factor para alcanzar un nivel plasmático  $\geq 50\%$  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 30-50%). En caso de procedimientos extensos, además 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 una cirugía mayor debe ser abordado en un servicio asistencial en contacto con un profesional entrenado en el tratamiento de la hemofilia. Se debe descartar la presencia de un inhibidor (anticuerpo específico anti-FVIII/IX) antes de una cirugía. 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 (1)

Para pacientes con hemofilia A y B con fenotipo severo, se recomienda enérgicamente la profilaxis como tratamiento ideal para prevenir las hemorragias en todo momento. La profilaxis primaria es el tratamiento de elección. Los pacientes con hemofilia moderada que presenten hemartrosis recurrentes (fenotipo severo) deben recibir tratamiento profiláctico a largo plazo. Cualquier forma de profilaxis es superior al tratamiento a demanda.

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

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

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

**c) con emicizumab:** sólo para pacientes con hemofilia A; dosis de carga de 3 mg/kg semanal, durante 4 semanas y luego continuar con dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg semana (o 3 mg/kg cada 15 días o 6 mg/kg cada 4 semanas). Existe a la fecha muy poco seguimiento a largo plazo de pacientes con esta indicación de tratamiento. Como el emicizumab difiere bioquímicamente del FVIII, se desconoce su impacto a largo plazo en la patología articular, la inmunogenicidad y el costo-beneficio en pacientes sin inhibidores.

**Administración:** en forma ideal la profilaxis debe ser llevada a cabo en el domicilio. La administración del factor se realiza por vía endovenosa periférica a cargo de los padres (inicialmente) y/o del paciente, para lo cual es fundamental el 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. El emicizumab es de administración subcutánea.

**Evaluación:** los pacientes deberán ser controlados clínicamente, con estudios de laboratorio (farmacocinética) y con estudios de imágenes (ecografía), en forma periódica. Se controlará adherencia al tratamiento y técnicas correctas de infusión del factor domiciliario.

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

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

## Inhibidores en hemofilia

### Definición. Diagnóstico. Clasificación. Seguimiento

Los **inhibidores** son aloanticuerpos 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. 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 10% 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 indicio importante 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  $\geq 0,6$  UB (Unidades Bethesda)/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) (1): es el único tratamiento demostrado efectivo para erradicar el inhibidor. Tasa de éxito de 60-80% en hemofilia A y  $<40\%$  en hemofilia B. Es el tratamiento de elección en niños con hemofilia A severa con diagnóstico reciente de inhibidor.
- Tratamiento de los episodios hemorrágicos (1).
- Profilaxis con emicizumab (2A).
- Profilaxis con agentes bypassantes (2A).

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 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* y 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 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 o
  - 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 5º 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).
- o
  - 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 progresión del cuadro, se sugiere cambiar por el agente *bypaseante* 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 y/o profilaxis. 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). En estos pacientes no se recomienda la IT.

## 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

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

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

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

Recomendaciones de uso en pacientes con inhibidor:

- los agentes bypaseantes deben suspenderse al menos 48 horas antes de comenzar la profilaxis con emicizumab.
- el título de inhibidor debe verificarse antes de iniciar el emicizumab.
- el dosaje de FVIII y el título de inhibidor se realiza utilizando el método cromogénico con reactivo bovino.
- en presencia de evento hemorrágico se recomienda uso de rFVIIa: la dosis inicial debe ser 90-120 µg/kg, que se repetirá a las 2 a 4 horas de acuerdo con la gravedad del sangrado y la respuesta clínica. Los sangrados menores pueden controlarse con una sola dosis. En caso de necesidad de uso de CCPa la dosis inicial no debe superar 50 UI/kg. Si el sangrado no se controla, dosis adicionales de CCPa se deben administrar bajo supervisión médica. Dosis total de CCPa no debe superar las 100 UI/kg en 24 horas.

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

» Agentes Bypaseantes (dosis profilaxis):

- rFVIIa 90 µg/kg/día, o días alternos, o 90-270 µg/kg trisemanal.
- CCPa 85 UI/kg (± 15%) trisemanal.

### Bibliografía

- Guías de diagnóstico y tratamiento de la SAH, edición 2019.
- Guías para el Tratamiento de la Hemofilia. 3ª edición (2020). Federación Mundial de Hemofilia.
- Guía para el manejo de la hemofilia congénita. 3ª edición (2021). Fundación de la Hemofilia.
- Van Galen K, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: communication from the SSC or the ISTH. *J. Thromb Haemost.* 2021;19:1883–1887.
- S Shapiro, G Benson, G Evans. Cardiovascular disease in hereditary haemophilia: The challenges of longevity. *Br J Haematol.* 2022;197:397–406.
- V Ferraris, L Boral, A Cohen. Consensus Review of the Treatment of Cardiovascular Disease in People With Hemophilia A and B. *Cardiology in Review.* 2015;23:53–68.
- P Lin MD, Y Yao. Perioperative Management of Hemophilia A Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Literature Review of Published Cases. *J Cardioth and Vasc Anesth.* 2021;35:1341-1350.