

Manejo de las hemorragias en pacientes con hemofilia en la sala de emergencia.

Management of bleedings in patients with hemophilia in the emergency room.

Daniela Neme

Fundación de la Hemofilia. Buenos Aires, Argentina

dneme@hemofilia.org.ar



Manejo de las emergencias e interurrencias en pacientes con hemofilia

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 104 - 108
Número Extraordinario
XXII CONGRESO
Octubre 2015

Palabras clave: hemofilia, hemorragias, sala de emergencia.

Keywords: hemophilia, bleedings, emergency room.

Introducción

Los pacientes con hemofilia A o B, independientemente de su severidad, tienen mayor riesgo de sangrado luego de una lesión de cualquier origen. Incluso en aquellos pacientes con hemofilia severa que reciben profilaxis para reducir o evitar las hemartrosis, una significativa parte de su vida diaria transcurre con niveles plasmáticos sub-fisiológicos de su factor deficiente. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas para el tratamiento de lesiones que pongan en peligro la vida o la vitalidad de un miembro, siguen principios comunes a todos los pacientes. Es importante tener en cuenta que un paciente con hemofilia con una hemorragia grave puede presentarse en cualquier sala de emergencia y requerir la actuación de profesionales que no están habituados al manejo de estos pacientes.

Las hemorragias con elevada morbi-mortalidad y que requieren un tratamiento de emergencia son las

detalladas en el cuadro 1 y que se analizan a continuación:

Hemorragias graves

La **hemorragia de sistema nervioso central** (HSNC) es la principal causa de muerte por sangrado en los pacientes con hemofilia. La *hemorragia intracraneal* (HIC) puede presentarse en cualquier edad (aunque su mayor incidencia está en la primera infancia y después de los 50 años) asociada a un traumatismo o ser referida como espontánea. La mayoría de las HIC en los niños está asociada a traumatismo de cráneo. Tener en cuenta que hasta un 25% de las HIC (traumáticas) se presentan en pacientes que están en tratamiento de profilaxis. La infección por VIH, VHC, la presencia de inhibidor, el antecedente de una HIC previa y la hipertensión son factores de riesgo independientes. La hemo-

rragia puede ser subdural, subaracnoidea, epidural o intraparenquimatosa. Los síntomas de presentación pueden ser una cefalea persistente asociada o no a déficit sensitivo/motor, vómitos, alteración de la conciencia, convulsiones, etc. Sin embargo, luego de un traumatismo de cráneo, un paciente con HIC puede presentarse asintomático a la consulta. El re-sangrado y la recurrencia no son infrecuentes. La incidencia de HIC en neonatos con hemofilia es de 2 a 4%, lo que significa 40-80% superior a la de la población normal. El parto vaginal asistido (uso de ventosa o fórceps) y la cesárea de emergencia son factores de alto riesgo, por lo que deben ser evitados. Por otra parte, una *hemorragia extracranial* (cefalohematoma o hemorragia subgaleal) en el neonato con hemofilia puede producir un shock hipovolémico. Es importante realizar el tratamiento con factores en forma precoz.

La *hemorragia espinal* se suele presentar inicialmente con síntomas inespecíficos que determinan la demora en el diagnóstico, sobre todo en los niños. La localización más frecuente es la epidural.

Ante la sospecha de HSNc se debe infundir de inmediato el concentrado de factor correspondiente. La confirmación a través de estudios por imágenes debe ser posterior. La conducta quirúrgica sigue los lineamientos del paciente sin hemofilia.

La **hemorragia en proximidad de la vía aérea** puede, en el curso de horas o días, producir su obstrucción. Las causas pueden ser diversas:

- procesos o procedimientos odontológicos (flemones, anestesia troncular, exodoncias, etc.)
- traumatismo cervical
- cirugía maxilofacial
- hematoma de lengua
- faringitis, epiglotitis (menor frecuencia)

La **hemorragia gastrointestinal** se presenta en hasta el 25% de los pacientes con hemofilia, puede tener cualquier localización, y la recurrencia es común. Las causas más frecuentes son la gastritis y la úlcera duodenal. Los pacientes con hemofilia tienen más riesgo que la población general de presentar estas hemorragias. El uso de antiinflamatorios y los corticoides aumentan este riesgo. El sangrado por ruptura de várices esofágicas está relacionado a la cirrosis por virus de la hepatitis C. La infusión del factor deberá ser inmediata, independientemente de

la localización de la hemorragia y se deberá luego investigar el origen.

En los pacientes con hemofilia puede descubrirse un **hematoma intramural intestinal** (en general sin antecedente traumático) que se presenta con dolor abdominal, signos de íleo paralítico y obstrucción intestinal. El tratamiento conservador y la administración de factor suele ser suficiente para el manejo de este cuadro.

La presencia de dolor abdominal con antecedente de un traumatismo (sin importar su gravedad) puede indicar la presencia de una **hemorragia intrabdominal** que ponga en riesgo la vida del paciente. El origen de la hemorragia puede ser la ruptura de un órgano o de un hematoma capsular. El hematoma de músculo psoas rara vez puede ser responsable de un descenso marcado de la hemoglobina. En todas las circunstancias la inmediata administración de la terapia de reemplazo con el factor es crucial, aún si no está contemplada la cirugía abdominal.

El sangrado en un compartimiento anatómico cerrado puede originar la compresión del paquete vaso-nervioso con la consecuente morbilidad (degenerativo sensitivo-motor y riesgo de amputación del miembro afectado). Este cuadro conocido como **síndrome compartimental** se puede presentar en la región distal o proximal de los miembros, secundario a una hemorragia traumática (hematoma muscular) o iatrogénica (venopunción o punción arterial). Los síntomas comienzan con dolor, edema y aumento del volumen de la zona y, si el sangrado continúa en el espacio limitado, aparecen parestesias o incluso parálisis. La compresión arterial produce pérdida de pulso y una extremidad fría. Es importante prevenir esta evolución con la administración oportuna del factor. En presencia de palidez y frialdad del miembro puede ser necesaria una fasciotomía extensa de emergencia, la cual conlleva un riesgo elevado de hemorragia aún con el nivel de factor corregido.

Otras localizaciones raras de hemorragias que requieren tratamiento de emergencia son el derrame pericárdico, la hemorragia pulmonar y la ruptura de un pseudotumor hemofílico de pelvis o de cadera.

Manejo del paciente en la sala de emergencia

El tratamiento de una hemorragia grave debe ser inmediato, ya que la demora aumenta la morbi-mortalidad del paciente. Es fundamental tener presente las siguientes premisas:

- ◆ el examen físico puede no ser relevante en el momento de la evaluación. Por ello son importantes la anamnesis y los antecedentes.
- ◆ la decisión de tratamiento debe estar basada en la sospecha de una hemorragia antes que en la documentación de la misma.
- ◆ confiar en lo que refiere el paciente o el familiar. En general, están instruidos acerca de las hemorragias con riesgo de vida y/o llevan consigo los concentrados necesarios para su tratamiento.
- ◆ comunicarse con el médico del Centro de referencia en hemofilia está firmemente recomendado, aunque esto no debe demorar el inicio del tratamiento.
- ◆ **frente a la sospecha de una hemorragia que pueda comprometer la vida del paciente o la vitalidad de un miembro, la dosis de factor correspondiente debe administrarse de inmediato y antes de cualquier estudio diagnóstico.**

DIAGNÓSTICO	DOSIS	ADMINISTRACIÓN	OBJETIVO
HEMOFILIA A	FVIII 50-100 UI/kg	En bolo endovenoso durante 1 a 3 minutos	Alcanzar nivel plasmático de FVIII/ FIX 80-100%
HEMOFILIA B	FIX 100-120 UI/kg		

- permitir que el paciente o el familiar reconstituyan los concentrados de factor para evitar demoras. Administrar todo el contenido del frasco ampolla (no descartar el excedente si la dosis no es exacta).
- en cualquier sangrado grave en el que el nivel basal del paciente sea desconocido, éste se deberá asumir como inferior al 1%.
- evite las venopunciones traumáticas, las inyecciones intramusculares y las punciones arteriales si no son imprescindibles. Para todo procedimiento invasivo diagnóstico/terapéutico el nivel de FVIII/IX deberá ser $\geq 50\%$.
- una vez estabilizado el paciente y habiendo recibido la dosis correspondiente de factor, se deberán realizar los estudios diagnósticos necesarios. El paciente deberá permanecer internado. (Es importante comunicarse con el centro de seguimiento del paciente durante su internación, así como referirlo luego del alta institucional).
- el ácido acetil salicílico está contraindicado en pacientes con hemofilia. Los AINES deben ser administrados con cautela por el riesgo incrementado de hemorragia gastrointestinal.

Cuando la hemorragia está confirmada y se localiza en los sitios antes mencionados, se deberán mantener los niveles de factor por encima de 50%. Para ello, luego del bolo inicial, administrar una nueva (misma) dosis cada 8-12 hs de FVIII y cada 12 hs

de FIX. Es necesario monitorear los niveles plasmáticos de factor. También se podrá realizar infusión continua de FVIII/IX (luego del bolo inicial) 2-4 UI/kg/hora, ajustando la dosis según niveles obtenidos. En el cuadro 1 se detalla el tiempo de tratamiento estimado, según la localización de la hemorragia. Luego de este período en todos los casos se debería indicar una profilaxis secundaria (intermitente) durante aproximadamente 4 semanas, excepto en el caso de HSNC donde la profilaxis deberá extenderse durante al menos 6 meses. Se pueden usar antifibrinolíticos en caso de hemorragias mucosas.

Pacientes con inhibidor de alta respuesta: La presencia de inhibidores determina un incremento de la morbimortalidad en cualquier hemorragia. El manejo general sigue los lineamientos antes enunciados. Se deberá administrar: FVII activado recombinante (rFVIIa) 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (cada 2 horas) o una dosis de Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) 100 UI/kg. Luego, evaluar título de inhibidor actual. Ante la presencia de un:

- *Título bajo* ($<5 \text{ UB}/\text{ml}$): 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 ($>50\%$). Considerar que alrededor del 5° día del inicio de FVIII/IX el título de inhibidor aumentará por lo que se deberán utilizar agentes bypassantes.

- *Alto título de inhibidor* (≥ 5 UB/ml): continuar con el mismo agente bypass inicial:
 - rFVIIa: 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$).
 - CCPa: 50-100 UI/kg cada 6-12 horas.

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 2 horas por 2-3 dosis; a las 4 horas nuevamente CCPa 100 UI/kg).

Pacientes con inhibidor de baja respuesta: se podrán utilizar dosis altas de FVIII/IX, con el monitoreo correspondiente de los niveles alcanzados.

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
HEMORRAGIA SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	15-21 días
HEMATOMA QUE COMPROMETE VÍA AÉREA	Hasta resolución completa
HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	7 días (o 48-72 hs luego de haber desaparecido la melena)
HEMATOMA INTRABDOMINAL	Hasta resolución (o 10-14 días post eventual cirugía)
HEMATOMA OCULAR	7 días
SÍNDROME COMPARTIMENTAL	Hasta resolución completa

Cuadro 1: Localización de las hemorragias graves y duración del tratamiento.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

- Guidelines for Emergency Department Management of individuals with hemophilia (Document #175). *Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation* 2006.
- Hoots K. Emergency care issues in haemophilia. *World Federation of Hemophilia* 2007; 43.
- Nagel K, et al. Diagnosis and treatment of intracranial hemorrhage in children with haemophilia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2013; 24: 23-7.
- Özgönenel B, et al. Emergency department visits in children with haemophilia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1188-1191.
- Witmer C, et al. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *British Journal of Haematology* 2010; 152: 211-216.
- Richards M, et al. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. *British Journal of Haematology* 2011; 156: 374-382.

- Fink S, et al. Haemophilia in extreme immature infants: increased risk for intracranial haemorrhage? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(6): 621-624.
- Kouides P et al. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16: 360-362.
- Ramadan K, et al. Acute intestinal obstruction due to intramural haemorrhage in small intestine in a patient with severe haemophilia A and inhibitor. *Eur J Haematol* 2005; 75: 164-166.
- Rodríguez-Merchan C, et al. Acute compartment syndrome in haemophilia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2013; 24: 677-682.
- Girolami A, et al. Rare and unusual bleeding manifestations in congenital bleeding disorders: an annotated review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012; 18(2): 121-127.