

Guías de hemofilia 2024

Actualización para el manejo integral

Edición y coordinación

Dr. Felipe Lemos

Dra. Beatriz Boggia

Dra. Estela Citrín



Las guías han sido revisadas por la Federación Mundial de Hemofilia y están alineadas con la 3ra Edición de las Guías para el Manejo de la Hemofilia de la FMH.

Autores:

Felipe Lemos
Beatriz Boggia
María Arocena
Ana Laura Casuriaga
Estela Citrín
Silvina Echeverría
María Laura Fraga
Leticia Gaiero
Gustavo Giachetto
Rosario Gómez
Florencia Gómez
Jimena González
Yenirellys González
Marianella Inguanzo
Pablo López
Stefani Lutz
Andrea Manzino
Carlos Petraccia
Rogelio Rey
Leticia Schiavo
Alexis Sosa
Paola Turcatti

Editor:

Dr. Felipe Lemos

Consejo editor:

Dr. Felipe Lemos
Dra. Beatriz Boggia

Coordinación general:

Dra. Estela Citrín
Dr. Felipe Lemos
Dra. Beatriz Boggia

Colaboradores:

Fundación Douglas Piquinela

© Departamento de Medicina Transfusional del CHPR.
1ª edición, 2024

Diseño e ilustraciones: Alfredo Polanszky
Edición gráfica: Claudio Ortiz (claudioysumac@gmail.com)

Impreso en Gráfica Mosca
Depósito legal: XXX.XXX

ISBN: 978-9915-42-748-5

Impreso en Uruguay

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

Índice

● Revisión Internacional y Alineación con las Guías de la FMH: Actualización de las Guías Nacionales de Hemofilia 2024	6
● Introducción <i>Dr. Felipe Lemos, Dra. Beatriz Boggia</i>	7
● Capítulo 1 Atención integral de la persona que vive con hemofilia <i>Dr. Felipe Lemos, Dra. Beatriz Boggia, Dra. Ana Laura Casuriaga, Dr. Gustavo Giachetto</i>	9
● Capítulo 2 Tendencias y desafíos del laboratorio clínico en la asistencia de pacientes con hemofilia en la actualidad Aspectos diagnósticos en pacientes con sospecha de hemofilia. <i>Dr. Paola Turcatti</i>	21
Seguimiento y monitorización del paciente hemofílico por el laboratorio <i>Dr. Andrea Manzino</i>	29
● Capítulo 3 Diagnóstico molecular de la hemofilia: implicancia clínica <i>Dr. Pablo López, Dr. Felipe Lemos</i>	39
● Capítulo 4 Tratamientos disponibles <i>Dr. Rosario Gómez, Dr. Felipe Lemos</i>	51
● Capítulo 5 Nuevo paradigma hemofilia y mujer <i>Dr. María Laura Fraga, Dra. Marianella Inguanzo, Dra. Estela Citrin</i>	71
● Capítulo 6 Profilaxis en hemofilia <i>Dr. Felipe Lemos, Dr. Carlos Petraccia</i>	95
● Capítulo 7 Manejo del paciente con inhibidor <i>Dr. Felipe Lemos, Dr. Carlos Petraccia</i>	111

● Capítulo 8	
Manejo de las complicaciones musculoesqueléticas	
<i>Dr. Alexis Sosa, Dra Leticia Gaiero, Lic. Ft. María Arocena, Dr. Rogelio Rey.</i>	127
● Capítulo 9	
Atenciones particulares de las personas que viven con hemofilia	
<i>Dra. Jimena González, Lic. Psic. Yenirellys González, Dra. Stefani Lutz,</i>	
<i>Lic. Trabajo Social Leticia Schiavo.....</i>	147
● Capítulo 10	
Tratamiento de la hemorragia aguda	
<i>Dra Marianella Inguanzo, Dra Ma Laura Fraga.....</i>	165
● Capítulo 11	
Importancia de la Lic. en enfermería en la atención multidisciplinaria y la adherencia al tratamiento	
<i>Lic. en Enf./ T.H. Florencia Gómez Oliva,</i>	
<i>Lic. En Enf. /T.H. Silvina Echeverría.</i>	177
● Conclusiones	
<i>Dr. Felipe Lemos, Dra. Beatriz Boggia.</i>	183



Montreal, 15 de octubre de 2024

At.

Departamento de Medicina Transfusional

Hospital Pereira Rosell

Centro Nacional de Referencia para la Hemofilia y otros Trastornos Congénitos de la Coagulación en Pediatría y Adolescencia

Uruguay

PRESIDENTE
Cesar Garrido

VICEPRESIDENTE MÉDICO
Glenn Pierce

VICEPRESIDENTE DE FINANZAS
Barry Flynn

VICEPRESIDENTE DE ONG
Emna Gouider

CONSEJO DIRECTIVO
Tatiana Bathfield
Miguel Escobar
Daniel-Anibal Garcia Diego
Cedric Hermans
Mathieu Jackson
Barbara Konkle
Marko Marinic
Dawn Rotellini
Alok Srivastava
Ekawat Suwantaraj

FUNDADOR
Frank Schnabel

DIRECTOR EJECUTIVO
Alain Baumann

La Federación Mundial de Hemofilia ha recibido una solicitud de revisión y aprobación de la nueva edición de las guías para el tratamiento de la hemofilia presentadas por el Departamento de Medicina Transfusional del Centro Hospitalario Pereira Rosell, Centro Nacional de Referencia para Hemofilia y otros Trastornos Congénitos de la Coagulación en Pediatría y Adolescencia de Uruguay. Los mismos han sido elaborados en base a las recomendaciones y guías de la Federación Mundial de Hemofilia.

Tras la revisión realizada por la Dra. Daniela Neme, voluntaria y coautora de la 3ª edición de las Guías de la Federación Mundial de Hemofilia para el manejo de la hemofilia (en adelante Guías de la FMH), se determinó que las mismas se ajustan a los estándares de las directrices internacionales de la FMH. La Dra. Neme realizó sugerencias técnicas y bibliográficas que han sido incorporadas por la Dra. Beatriz Boggia y el Dr. Felipe Lemos, especialistas responsables de la edición del documento.

Por lo tanto, la Federación Mundial de Hemofilia confirma que las Guías Nacionales de Hemofilia de Uruguay 2024, actualizadas en relación a la atención integral, están alineadas con las Guías de la FMH y brindan recomendaciones adecuadas para el tratamiento y la atención integral de las personas que viven con hemofilia en Uruguay. La FMH es reconocida mundialmente por sus rigurosos estándares y su enfoque basado en la evidencia, y seguir sus guías fortalece la capacidad de Uruguay para manejar eficazmente a los pacientes con hemofilia.

Atentamente,

Glenn Pierce,
VP Medico, FMH

1425, boul. René-Lévesque Ouest
Bureau 1200
Montréal, Québec H3G 1T7
Canada

T 514.875.7944
F 514.875.8916
wfh@wfh.org

www.wfh.org

Introducción

Dr. Felipe Lemos, Dra. Beatriz Boggia.

En el año 2013 se llevó a cabo la Primera guía práctica clínica de hemofilia en Uruguay, marcando un hito en el abordaje de esta patología en nuestro país. Desde entonces hemos sido testigos de un notable progreso, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la hemofilia, lo que ha generado un enfoque renovado hacia la población afectada por esta condición. Dada la significativa evolución en este campo a lo largo de la última década, se ha considerado oportuno realizar una actualización de las guías.

En el año 2020, la Federación Mundial de Hemofilia publicó la tercera edición de las Guías para el tratamiento de la hemofilia, integrando los más recientes avances terapéuticos, como los factores de coagulación comerciales recombinantes de vida media extendida, las moléculas mimetizantes del FVIII y los reequilibrantes de la coagulación. Asimismo, se han introducido cambios en los protocolos de seguimiento de laboratorio, destacando la importancia del diagnóstico molecular y la consejería genética.

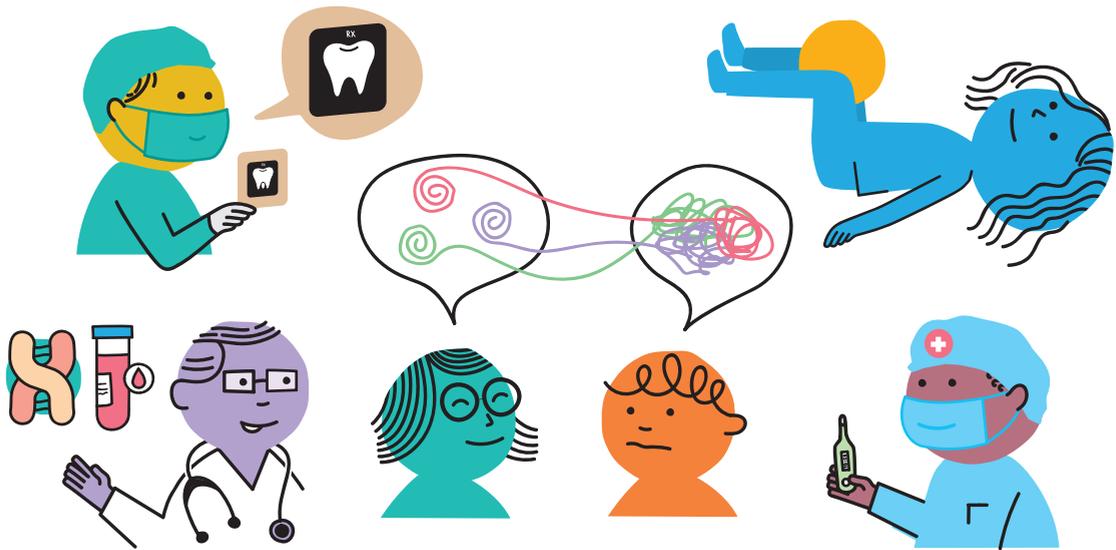
Este contexto ha suscitado la imperiosa necesidad de adaptar las guías nacionales a los estándares internacionales, incorporando los conceptos fundamentales del manejo de la enfermedad conforme a las recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia y de las Guías españolas para el manejo de la hemofilia. El propósito fundamental de esta actualización es mejorar la calidad asistencial y de vida de los pacientes y sus cuidadores, proporcionando una herramienta práctica de consulta rápida para los profesionales de la salud. De igual modo, se procura informar a las asociaciones de pacientes y a los pacientes mismos acerca de las directrices locales utilizadas en su atención.

La revisión bibliográfica exhaustiva llevada a cabo para esta actualización ha sido realizada por un equipo interdisciplinario de profesionales expertos en hemofilia. Este equipo incluye especialistas en medicina transfusional, traumatólogos, odontólogos, ginecólogos, pediatras, fisioterapeutas, psicólogos, trabajadores sociales y licenciados en enfermería. Entre las directrices más relevantes que se encuentran en estas guías, se destacan: la recomendación de la profilaxis universal para toda la población con hemofilia severa o con un fenotipo hemorrágico severo, la individualización del tratamiento para pacientes con inhibidores, la promoción del trabajo interdisciplinario y la participación activa del paciente en el proceso de toma de decisiones.

Es importante resaltar que estas guías cuentan con el respaldo y apoyo de diversas instituciones y organismos, entre los que se incluyen la Unidad Académica Pediátrica C Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Sociedad Uruguaya de Pediatría (SUP), Sociedad Uruguaya de Hemoterapia e Inmunohematología (SUHI), la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), el Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional (GCIAMT), la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE), el Servicio Nacional de Sangre (SNS), el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), el Sindicato Médico del Uruguay (SMU), el Ministerio de Salud Pública (MSP), la Asociación Argentina de Hemofilia y Desórdenes Afines (AADA), la Asociación de Hemofilia del Uruguay (AHU) y la Fundación Douglas Piquinela (FDP).

Estas Guías cuentan con el apoyo de:





Capítulo 1

Atención integral de la persona que vive con hemofilia

Dr. Felipe Lemos,¹ Dra. Beatriz Boggia,² Dra. Ana Laura Casuriaga,³
Dr. Gustavo Giachetto.⁴

Resumen

En el contexto de esta enfermedad crónica, hereditaria y poco frecuente, resulta crucial proporcionar información y educación, tanto a la persona afectada por la hemofilia como a su familia y entorno. Existe un amplio desconocimiento so-

1 Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Jefe del Servicio de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ex. Profesor Adj. Cátedra de Medicina Transfusional. Docente Asociado a la Unidad Académica Pediatría C. Facultad de Medicina. UDELAR.

2 Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Jefa del Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Directora del PAIHEC.

3 Prof. Adj. Dra. Unidad Académica Pediatría C. Hospital Pereira Rossell. Facultad de Medicina. UDELAR.

4 Profesor de Pediatría Director de la Unidad Académica Pediatría C. Hospital Pereira Rossell. Facultad de Medicina. UDELAR.

bre esta condición, no solo entre la población en general, sino también dentro del equipo de salud, incluyendo a los médicos. La consejería y el asesoramiento juegan un papel fundamental en el seguimiento del paciente, ya que la adecuada adherencia al tratamiento y a los controles médicos dependen de la comprensión por parte del paciente y de su familia. Este enfoque integral contribuye significativamente a mejorar la calidad de vida de todas las involucradas en el cuidado de la persona con hemofilia. Un Centro de Referencia para la Hemofilia (CDR) ofrece un ambiente óptimo para llevar a cabo este trabajo, ya que cuenta con un equipo de salud multidisciplinario compuesto por diversos especialistas con un profundo conocimiento de la enfermedad.

Introducción

La atención integral de las personas con hemofilia requiere la disponibilidad de centros de salud con equipos profesionales inter y transdisciplinarios, capaces de diagnosticar, tratar y gestionar adecuadamente esta condición y sus complicaciones (1). Siguiendo las directrices de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), se ha logrado que la supervivencia de las personas con esta patología sea, actualmente, similar a la de la población general (2). La hemofilia se considera una enfermedad rara, con una prevalencia de aproximadamente un caso por cada 10.000 personas. En Uruguay, según el censo más reciente (2019), hay unas 280 personas afectadas, de las cuales 120 son niños menores de 18 años.

La existencia de Centros de Referencia (CDR) especializados en el tratamiento de la hemofilia es fundamental para un enfoque integral de esta enfermedad. A nivel mundial, se reconoce la importancia de estos centros, ya que contribuyen significativamente a mejorar la calidad de vida y a reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la hemofilia (3). Desde 1996, la Dirección Nacional de A.S.S.E ha designado al Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) y a otros centros como Centros de Referencia en el tratamiento integral de la hemofilia (RES. A.S.S.E N° 873/96). Hasta la fecha, el CHPR sigue siendo el único que mantiene estas características tanto para pacientes pediátricos como para adultos jóvenes (4).

Atención integral

La atención integral debe comenzar desde el momento mismo del diagnóstico y acompañar al individuo y a su familia a lo largo de toda su vida (5). Proporcionar una atención integral promueve la salud física, el bienestar psicosocial y la calidad de vida de las personas con hemofilia. También abarca a la familia, donde la mujer desempeña un papel fundamental dado que puede ser portadora de la enfermedad. Requiere, por lo tanto, diagnóstico, tratamiento y asesoramiento genético para la planificación familiar deseada.

Es crucial informar y educar a la persona con hemofilia y a su familia sobre los aspectos más relevantes de la enfermedad: los sangrados, el inicio temprano del tratamiento, las medidas preventivas y el autocuidado, especialmente durante la infancia y la adolescencia. Se enfatiza que la clave para una buena cali-

dad de vida a lo largo de los años es la prevención de las complicaciones, sobre todo las musculoesqueléticas (3,6).

En el caso del paciente adulto, se requiere el seguimiento del médico hemoterapeuta con experiencia en hemofilia, así como la atención del médico internista. Para el paciente pediátrico, es esencial que el seguimiento sea realizado por un médico hemoterapeuta especializado en hemofilia y un pediatra. La evaluación por el resto del equipo de salud que conforma el Centro de Referencia (CDR) es fundamental para lograr una correcta adherencia al tratamiento y a los controles, dada la naturaleza crónica de la enfermedad (7). Un seguimiento, profilaxis y tratamiento adecuados mejoran la calidad y el pronóstico de vida (1). Brindar atención de esta manera desde la infancia temprana garantizará que los niños de hoy alcancen la edad adulta en las mejores condiciones de salud.

Es decisivo prestar una atención especial a las familias donde aparece la hemofilia en un nuevo integrante sin que haya antecedentes familiares (aproximadamente el 30%), ya que se están enfrentando por primera vez a esta enfermedad crónica. Recordar que debemos trabajar no solo para el paciente, sino con el paciente, es primordial en el abordaje actual de la hemofilia (8). Es vital involucrar a los familiares en el cuidado del paciente, dado que son los que estarán presentes en su día a día. Ellos pueden ser de gran ayuda en la prevención de lesiones y en la administración de tratamientos durante la infancia, la adolescencia y la adultez temprana, cuando se debe fomentar gradualmente la responsabilidad por la propia salud.

Elementos fundamentales de la atención integral

- Brindar un tratamiento profiláctico que le permita, a la persona afectada, llevar una calidad de vida similar a la de una persona que no tenga hemofilia, ya sea con factores de la coagulación o con las nuevas moléculas que permiten mantener una hemostasia adecuada.
- Tratamiento precoz de las hemorragias agudas. Se logra con un plan de tratamiento domiciliario y consulta al CDR, sobre todo luego de un sangrado articular donde se impone una pronta consulta y rehabilitación por parte del fisioterapeuta.
- Tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas. Es fundamental para preservar la movilidad a corto, mediano y largo plazo, conservando la autonomía y, por ende, la calidad de vida.
- Diagnóstico y tratamiento de inhibidores. Se debe brindar la atención terapéutica adecuada ofreciendo, ante la aparición de inhibidor, un tratamiento de inmunotolerancia (ITI) con la posibilidad de erradicación del mismo. Se debe contar con el resto de las herramientas terapéuticas, como factor VII recombinante activado (rVIIa), complejo protrombínico activado (CCPa), emicizumab, así como con otras medidas acordadas para control de los sangrados.

- Tratamiento de comorbilidades, sobre todo en el devenir de la vida. A tales efectos se debe contar con profesionales que, sin formar parte del equipo básico de atención integral del CDR, estén en conocimiento de la patología.
- Salud bucal. Hoy en día es impensable no realizar una higiene bucal correcta y la consulta pertinente anual con el odontólogo de referencia.
- Valoraciones de calidad de vida y apoyo psicosocial. Es imprescindible la consulta con los profesionales en estas áreas del CDR, no solamente para la persona con hemofilia, sino también para el núcleo familiar que convive con ella.
- Asesoría y diagnóstico genéticos. Forma parte del cuidado familiar ya que, por cada persona con hemofilia diagnosticada, se estima que hay cinco mujeres portadoras de la misma patología, a las que es obligación brindar la atención integral desde su niñez.

Centro de Referencia para la Hemofilia

El CDR para la hemofilia debe contar con un servicio de emergencia disponible las 24 horas del día, todos los días del año. Es esencial que haya, en todo momento, disponibilidad para efectuar un diagnóstico y un tratamiento correcto. Es por esto que debe contar con:

- Servicio de medicina transfusional con disponibilidad y stock suficiente de Concentrados de Factores de la Coagulación (CFC) y de hemocomponentes. En Uruguay, disponemos de CFC derivados del plasma (con doble método de inactivación viral) y recombinantes, así como también de otros agentes hemostáticos tales como el CCPa y el factor rVIIa para los pacientes con hemofilia e inhibidor.
- Servicio de laboratorio clínico especializado en la coagulación, que realice estudios no solo de la hemostasia básica, sino también de dosificación de los factores de la coagulación y detección de los inhibidores.
- Equipo de salud multidisciplinario. Todas las personas con hemofilia y sus familiares deben tener a disposición profesionales de la salud capacitados y dispuestos a ofrecer una atención especializada en esta patología. La experiencia en el tratamiento de la hemofilia, siguiendo prácticas y protocolos aceptados así como las normas terapéuticas nacionales, es fundamental para brindar esta atención integral (6,8,9).

Trabajo con la comunidad con hemofilia

Desde la FMH se propone que las personas con hemofilia sean consideradas miembros esenciales del equipo de atención integral. Por el manejo diario de su patología o la de sus hijos, las personas con hemofilia y sus familias se convierten en expertos y pueden trabajar junto al equipo de salud para lograr el manejo de su propia hemofilia (1).

“En el CHPR hacemos partícipes a los padres, niños, adolescentes y jóvenes en el tratamiento propuesto por el equipo de salud, apuntando a empoderar a cada uno de ellos en su salud en términos generales y en particular en su hemofilia. La hemofilia como entidad propia es algo conocido, pero integrarla a cada persona en particular, su familia y su comunidad es diferente, y por esa razón el equipo todo debe tener como base indispensable el acompañamiento continuo al núcleo familiar.” Licenciada en Psicología Adriana Segovia.

Equipo multidisciplinario del CDR

El equipo básico en el CDR para la hemofilia del CHPR está compuesto por los siguientes profesionales, todos capacitados en el campo de la hemofilia:

- Director Médico: Médico Especialista en Medicina Transfusional con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación. Supervisa el tratamiento integral del paciente conjuntamente con el resto de los médicos hemoterapeutas del CDR.
- Médicos Especialistas en Medicina Transfusional con experiencia en hemofilia: Realizan la asistencia y seguimiento de los pacientes ambulatorios e internados.
- Coordinadora Lic. en Enfermería con capacitación en el tratamiento de pacientes con trastornos de la coagulación: Coordina la administración de la atención por parte del equipo multidisciplinario, instruye a pacientes y familiares, proporciona capacitación para la terapia en el hogar y otros aspectos de la atención, y se encarga de la valoración inicial del paciente.
- Lic. en Fisioterapia: Educa a las personas con hemofilia y a sus cuidadores sobre medidas preventivas. Facilita la recuperación funcional después de cada hemorragia y asesora sobre el mantenimiento de la salud musculoesquelética.
- Médico Especialista en Traumatología y Ortopedia: Realiza la valoración del paciente con complicaciones musculoesqueléticas y la necesidad de tratamientos, desde opciones conservadoras hasta cirugías y prótesis articulares.
- Técnico en Hemoterapia: Realiza el tratamiento sustitutivo con factores de la coagulación del paciente; acompaña al niño, adolescente o adulto con hemofilia y a su familia en el aprendizaje del autotratamiento y de la terapia en el hogar. Muchas veces, acompaña en la tarea a la Lic. en Enfermería.
- Médico y Lic. en Laboratorio: Realiza pruebas especializadas para el diagnóstico y monitoreo de la terapia, incluyendo pruebas de coagulación, dosificación de factores de la coagulación y rastreo de inhibidores, con diferentes técnicas según la terapia administrada.
- Lic. en Psicología y Lic. en Trabajo Social: Trabajan con conjunto en muchas oportunidades, realizando valoraciones psicosociales; ofrecen asesoría y referencias a recursos comunitarios.

- Doctor en Odontología: Es el responsable de la educación en salud y en prevención y del tratamiento de las enfermedades odontológicas de las personas con hemofilia.
- Médicos y Lic. en Imagenología: Analizan, conjuntamente con el médico hemoterapeuta, las imágenes realizadas de las personas con hemofilia: ecografías, TAC, RX, RNM, HeadUs, US, etc.
- Médico Ginecoobstetra: Cumple una función de asesoramiento y atención integral en la policlínica de la mujer portadora de hemofilia.

Además, el equipo de atención integral debe incluir o tener acceso a otros especialistas según sea necesario, para abordar problemas médicos y de salud específicos que puedan surgir. Estos pueden ser especialistas en dolor crónico, genetistas, gastroenterólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, inmunólogos, entre otros.

Controles en la policlínica del CDR

El seguimiento de la persona con hemofilia u otra coagulopatía será llevada a cabo por el médico hemoterapeuta especialista en hemofilia y el médico internista o el pediatra, según la edad del paciente. Estos controles están pautados una vez al año para el adulto y cada 6 meses para los niños. Como ya comentamos, es fundamental para llevar adelante esta atención integral, la valoración y el acompañamiento del resto del equipo que conforma el CDR.

Objetivos del control:

Dar la información y educación referentes a la hemofilia. Las mismas son brindadas por los profesionales del CDR en las diferentes consultas que se llevan a cabo, previamente coordinadas.

1. Consulta con la coordinadora Lic. en Enfermería. En nuestro CDR, las licenciadas son también Técnicos en Hemoterapia, por lo que cuentan con capacitación en el tratamiento de pacientes con trastornos de la coagulación. Coordina la administración de la atención por parte del equipo multidisciplinario; instruye a los pacientes y a sus familiares; proporciona capacitación para la terapia en el hogar y otros aspectos de la atención; se encarga de contar con la paraclínica solicitada por el médico (1). También controlan toda la documentación del paciente, incluyendo el carné (pediátrico, del adolescente o del adulto) y las vacunas al día. En este punto, es necesario saber que los niños con coagulopatías pueden y deben recibir las vacunas recomendadas en el esquema de vacunación, con la única salvedad de que estas deben administrarse por vía subcutánea profunda y con agujas finas, en lugar de la vía intramuscular (1). Esta recomendación es extensiva a toda la población con hemofilia que deba ser vacunada; no está permitida la administración intramuscular de medicación alguna. Siempre, ante la duda, se debe consultar previamente con el CDR.

2. Consulta con el Médico hemoterapeuta especialista en hemofilia, quien valorará al paciente en su conjunto. Teniendo en cuenta las sugerencias e indicaciones del resto del equipo del CDR, hará las recomendaciones pertinentes en los diversos puntos señalados. Debe hacer hincapié en:

- a. Prevención de hemorragias: Se busca informar y educar de forma comprensible, sobre todo al niño o adolescente y a su familia, sobre qué es la hemofilia y cómo puede afectar a sus actividades diarias. Hay que destacar la importancia de adoptar hábitos saludables para prevenir, en lo posible, las hemorragias.
- b. Tratamiento oportuno de las hemorragias. En caso de traumatismo, es determinante administrar el tratamiento lo más precozmente posible, idealmente dentro de las primeras dos horas posteriores al evento. La detección temprana de los síntomas de una hemorragia permitirá un tratamiento oportuno y reducirá el daño en el sitio de la lesión (1). Por esta razón, no hay que esperar un sangrado ostensible para iniciar el tratamiento sustitutivo que corresponda. Con el paso de los años, muchas de las personas con hemofilia aprenden a reconocer los primeros síntomas de los sangrados (aura) aún antes de que aparezcan los signos.

En el caso de un sangrado articular, el tratamiento precoz permite preservar la función locomotora y mejorar el pronóstico de la artropatía crónica, con el objetivo, sobre todo en la infancia, de alcanzar una edad adulta autosuficiente y con buena calidad de vida (10).

- c. Se realiza la paraclínica de control: dosificaciones del factor en déficit (FVIII o FIX), rastreo de inhibidor, serología para enfermedades transmisibles por transfusión (VIH, Chagas, hepatitis B y C, HTLV-1 y 2, y VDRL), función y enzimograma hepático, función renal, entre otros que se considere necesario en el momento de la consulta.

Es esencial que los pacientes y sus familias estén capacitados para reconocer los síntomas y signos de hemorragias graves y que puedan consultar precozmente, especialmente aquellos que viven en zonas más alejadas del centro de salud. Se destaca la importancia de contar con al menos una dosis del factor de la coagulación en el hogar, para iniciar el tratamiento rápidamente en caso de hemorragia. En Uruguay, el Programa Nacional de Hemofilia y otras coagulopatías, a través del Servicio Nacional de Sangre, proporciona y distribuye factores de la coagulación en todo el sector de salud pública del país. En el CDR para la hemofilia y otros trastornos hemorrágicos del CHPR, el equipo de atención integral está disponible para las consultas de otros profesionales del país que atienden a personas con hemofilia, brindando sugerencias y apoyo en la indicación terapéutica adecuada.

3. Consulta con Lic. en Fisioterapia. Es fundamental incorporar un plan de ejercicio adecuado a la rutina diaria. La actividad física permite el desarrollo neuromuscular y el acondicionamiento físico (11); contribuye a reducir el riesgo cardiovascular y a mantener un peso saludable; también tiene efectos beneficiosos en la fuerza, flexibilidad, equilibrio y densidad ósea, lo que ayuda a disminuir la sobrecarga articular. Además, el ejercicio fomenta la socialización y tiene un impacto positivo en la salud psicosocial del paciente, que a menudo se ve afectada por la evolución de la enfermedad (1).
4. Consulta con Lic. en Psicología. Atiende a toda la población en cuestión, no solamente en lo que se refiere a la persona y la hemofilia, sino que detecta otras conductas que merezcan atención, realizando la derivación al especialista que corresponda. Asimismo, realiza una evaluación familiar para dar mejor contención a la persona con hemofilia, sobre todos en la niñez y la adolescencia. Se trabaja para identificar el momento adecuado para iniciar el autotratamiento en el hogar o con la ayuda de un familiar (12).
5. Consulta con Odontología. Realiza valoraciones dentales periódicas y los tratamientos que se consideren necesarios para mantener o restaurar la salud oral, respetando los protocolos recomendados por las guías de la FMH.
6. Consulta con Lic. en Trabajo Social. Efectúa la valoración social, ofreciendo la asesoría que corresponda y las referencias, según los recursos comunitarios con los que se cuenten, asegurando, de alguna manera, que el niño, adolescente o adulto pueda llegar al CDR en forma regular para su consulta y tratamiento.

Además de los controles de rutina, los pacientes son atendidos directamente, en caso de sangrado agudo, en la policlínica de Medicina Transfusional o el Departamento de Emergencia del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Desde el año 2022, los niños y adolescentes portadores de hemofilia A severa de todo el país reciben profilaxis con emicizumab, una de las nuevas moléculas que permiten mantener una hemostasis adecuada, administrado de forma subcutánea. El emicizumab es un anticuerpo monoclonal que se administra cada 28 días en forma s/c en el CDR, con los controles pertinentes. Este tratamiento profiláctico es subvencionado por el Fondo Nacional de Recursos.

Antes de realizar cualquier procedimiento, sobre todo con estos nuevos tratamientos, se debe consultar en el CDR del CHPR, donde el médico hemoterapeuta, dependiendo de la situación planteada, podrá indicar pautas generales de tratamiento así como el esquema de la terapias de reemplazo con el factor en déficit que corresponda.

Tratamiento profiláctico

En el año 2012, la Federación Mundial de Hemofilia revisó la terminología relacionada con la profilaxis, aclarando las distinciones entre la profilaxis primaria

(antes de que se produzca daño articular) y secundaria, así como entre la profilaxis continua e intermitente. A partir de entonces, en nuestro centro se promovió la adopción de la profilaxis primaria como una estrategia fundamental para el tratamiento de las personas con hemofilia en Uruguay.

En las últimas guías de la Federación Mundial de Hemofilia del año 2020, se introduce un nuevo enfoque sobre la profilaxis que busca mejorar la calidad de vida de los pacientes. Desde el Centro de Referencia para la Hemofilia del CHPR, nos hemos centrado en este nuevo concepto, el cual la FMH definió como la administración periódica de agentes hemostáticos con el objetivo de prevenir hemorragias en personas con hemofilia. Esta estrategia no solo busca prevenir las complicaciones, sino también permitir que los pacientes lleven vidas activas y alcancen una calidad de vida comparable a la de personas sin hemofilia. Se enfatiza el inicio precoz de la profilaxis, idealmente antes de los 3 años de edad.

La norma terapéutica para todas las personas con hemofilia severa y los que se comporten como tal, es la terapia profiláctica con factores de la coagulación u otra molécula hemostática. Esto permite disminuir significativamente la tasa anualizada de hemorragias en general, pero, sobre todo, las que son características de esta patología, como las hemorragias musculares, articulares y las graves del SNC. La edad de comienzo de la profilaxis debe ser en la primera infancia (antes de los 3 años de vida o inmediatamente luego de la 1era hemartrosis), para prevenir las complicaciones musculoesqueléticas invalidantes en el devenir de la vida (13).

El tratamiento profiláctico es altamente eficaz, no solo en la prevención de la artropatía crónica en personas con hemofilia; también reduce la incidencia de hemorragia intracerebral (HIC), que es menos común que la hemorragia articular pero potencialmente mortal o invalidante (14). Otras ventajas adicionales incluyen la reducción de hospitalizaciones y la reducción del ausentismo escolar o laboral (13), con una mejora significativa de la calidad de vida. Es el único tratamiento, hasta la fecha, que modifica la historia natural de la enfermedad.

Etapas pediátrica

La edad pediátrica del paciente con coagulopatía es crucial; el correcto manejo desde un diagnóstico precoz, un tratamiento oportuno y un seguimiento activo en el CDR, determinarán, en gran medida, la evolución de la enfermedad con la que deben aprender a convivir tanto la persona con hemofilia como su familia (7,15).

Como ya lo hemos mencionado, para esto es esencial trabajar en conjunto con el niño y su familia, brindándoles herramientas que faciliten este proceso y sirvan, no solo en el momento presente, sino también para el futuro, en el vivir con hemofilia.

El Técnico en Hemoterapia y la Lic. en Enfermería especializada en hemofilia, desempeñan un papel fundamental, ya que administran el tratamiento, tanto

de los factores de la coagulación como de las nuevas moléculas, desde que se hace el diagnóstico de la coagulopatía hasta la edad adulta. Por lo tanto, es primordial el acompañamiento para lograr una buena adherencia al tratamiento. Estos profesionales del CDR están altamente calificados y comprometidos en la atención de los pacientes, al igual que el resto de los integrantes que atienden a esta población.

Terapia domiciliaria

Junto al inicio del programa de tratamiento de la profilaxis, se debe estimular la terapia domiciliaria. Educar a la familia, en la primera instancia, y al niño, en las diferentes etapas del desarrollo, permitirá que vayan adquiriendo autonomía y experticia en lo referente a su tratamiento y manejo de su hemofilia. Recordamos que de una correcta profilaxis y de instaurar un tratamiento precoz depende cómo se va a expresar la hemofilia y sus comorbilidades en esa persona.

El tratamiento precoz de un sangrado permite acortar los tiempos de recuperación, disminuir el dolor y minimizar las complicaciones que podrían ocurrir, así como reducir la necesidad de hospitalización de la persona con hemofilia.

Se logra una mejor adherencia al tratamiento, una disminución en el ausentismo escolar y laboral y, por ende, una ostensible mejora de la calidad de vida. Desde el equipo multidisciplinario, se debe trabajar mancomunadamente con el niño, adolescente y adulto con hemofilia y su familia. Estos deben adquirir las habilidades y el conocimiento necesarios para lograr el automanejo y el mantenimiento de su hemofilia bajo control, reduciendo el impacto de la misma en su salud física y psicosocial (1).

Conclusiones

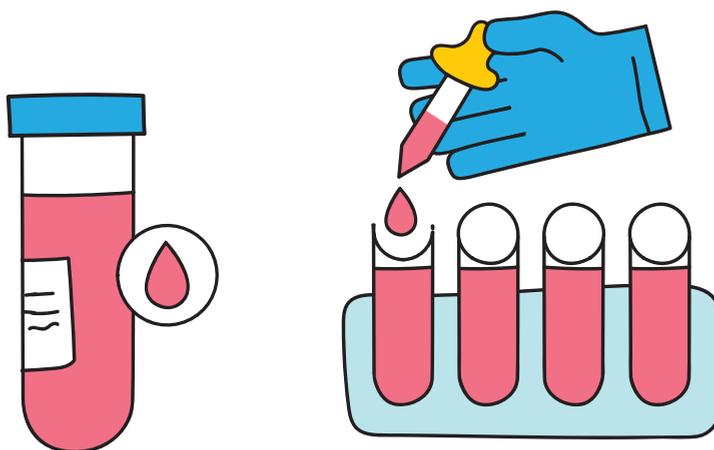
El equipo de salud que atiende a esta población debe tener en cuenta que cada persona es única, y que la manera de abordar las dificultades puede ser muy diferente de una persona a otra. En primer lugar, es importante establecer una relación de confianza con el paciente y su familia para que se sientan cómodos compartiendo sus dudas, preocupaciones y temores. En segundo lugar, es necesario brindar una información clara y precisa sobre la enfermedad, sus causas, síntomas, complicaciones, tratamientos y cuidados necesarios.

Debemos pasar de la atención médica “paternalista” a una atención donde la persona con hemofilia que nos consulta por su enfermedad y su familia sean autónomos, con el conocimiento suficiente para vivir un presente de calidad y proyectar un futuro en salud.

Bibliografía

1. Guías de la FMH para el tratamiento de la Hemofilia 2020. 3ra edición. Capítulo 1: Principios de la Atención; Capítulo 2: Atención Integral de la Hemofilia. John Wiley & Sons Ltd.
2. Guía Clínica de Hemofilia. Chile. 2013. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. Santiago, Minsal 2013.

3. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*. 2000;96(2):437-442.
4. Lemos F, ed. Abordaje integral del paciente con hemofilia. En: *Medicina Transfusional Pediátrica*. Año 2020. Editorial Cuadrado. Montevideo, Uruguay. Capítulo 11.
5. Bolton-Maggs PH. Optimal care of hemophilia against reality. *Br J Haematol*. 2006;132:671.
6. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
7. Rodríguez C. Título: Autonomía y paternalismo en medicina. Trabajo académico. Universidad CLAEH, Facultad de Medicina. Materia: Cuidados paliativos.
8. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):13-21.
9. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):9-13.
10. Esparza Flores M. Tratamiento preventivo y domiciliario de la Hemofilia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005;43(1):139-141.
11. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
12. Manual Práctico de Hemofilia. Red Latinoamericana de Profilaxis e Inmunotolerancia (LAPI) en Hemofilia. 2015.
13. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC, Joint Results Committee of the Universal Data Collection, Network of the US Hemophilia Treatment Center. Use of prophylaxis, bleeding rates and joint results of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129:2368.
14. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial hemorrhage in children and adolescents with severe hemophilia A or B: the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017;179:298.
15. Sagarra Veranes M. Sangramientos más frecuentes en los primeros 30 meses de vida de los hemofílicos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2004 Abr;20(1). Available from: <http://scielo.sld.cu/scielo.php>.



Capítulo 2

Tendencias y desafíos del laboratorio clínico en la asistencia de pacientes con hemofilia en la actualidad

Dra. Paola Turcatti.¹

Resumen

El diagnóstico inicial de hemofilia no es sencillo; esto se debe tanto a la presentación clínica de los pacientes, que puede ser similar a otras coagulopatías, como a la diversidad y complejidad de las pruebas de laboratorio disponibles.

Para minimizar las variables que pueden influir en los resultados, es imprescindible que se respeten las condiciones preanalíticas que cada ensayo requiere, así como seleccionar correctamente el estudio a realizar en la etapa analítica. De esta forma, se minimiza la posibilidad de que los resultados obtenidos sean erróneos y de que la interpretación de los mismos no refleje la realidad del paciente.

¹ *Prof. Adj. Dra. Departamento de Laboratorio Clínico, sector Hematología y Citología. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República.*

El laboratorio responsable de conducir los estudios para el proceso diagnóstico debe contar con el equipamiento necesario y con el personal capacitado para cumplir con los protocolos establecidos, garantizando la calidad de los resultados.

1. Introducción

El diagnóstico de hemofilia, en algunas situaciones, puede no resultar sencillo. Las diferencias entre los distintos laboratorios, en cuanto a disponibilidad de personal cualificado y a recursos materiales, lo hace más complicado. La importancia de realizar un diagnóstico preciso se fundamenta, sobre todo, en la conveniencia de una asistencia integral y oportuna, que contribuya a una mejor calidad de vida de los pacientes.

Dada la complejidad y los costos asociados con el diagnóstico y seguimiento de pacientes que padecen hemofilia y otras coagulopatías, se recomienda internacionalmente que dicho diagnóstico sea realizado por laboratorios especializados y capacitados en hemostasia.

2. Características de Factor VIII y Factor IX

El Factor VIII (FVIII) es una glucoproteína contenida en el plasma sanguíneo, en el cual circula unido al Factor de von Willebrand (FvW), que lo estabiliza y protege de proteólisis inespecífica.

Pertenece al grupo de cofactores de la coagulación; luego de activarse y liberarse del FvW, se une al Factor IX (FIX) formando el complejo tenasa. Aumenta la capacidad catalítica del FIX para, posteriormente, activar el Factor X (FX), finalizando en la formación de fibrina por trombina.

El gen que codifica su síntesis se encuentra en el brazo largo del cromosoma X. Se sintetiza principalmente en el hígado, en las células endoteliales, y presenta un tiempo de vida media de 8 a 12 horas en plasma.

Característicamente, es un importante reactante de fase aguda, aumentando su concentración plasmática ante distintos estímulos (ejercicio, estrés, infección, inflamación, neoplasias, entre otros).

El FIX forma parte de los factores dependientes de la vitamina K. Es sintetizado en el hígado como precursor, presentando cambios post-transcripcionales para los cuales se requiere la presencia de la vitamina K. En casos de deficiencia de esta vitamina o de tratamiento con anticoagulantes, que actúan como antagonistas de la misma (warfarina), el FIX y el resto de los factores pertenecientes a este grupo son sintetizados, pero no son funcionales.

La vida media plasmática del FIX es de 18 a 25 horas. Como se mencionó previamente, su capacidad de activar al FX para la formación de trombina, depende de su unión al FVIII formando el complejo tenasa, el cual cataliza fuertemente su capacidad de activar al FX para la posterior formación de trombina.

3. Diagnóstico de laboratorio

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) recomienda que las pruebas para el diagnóstico y monitoreo de la hemofilia las realice personal con conocimientos y experiencia en pruebas de laboratorio de coagulación, usando equipo y reactivos que hayan sido validados para este fin específico, con calibradores y controles correspondientes.

Debido a que diferentes trastornos de la coagulación suelen tener una presentación clínica similar, el laboratorio cobra un rol fundamental en la correcta identificación de las distintas coagulopatías. Es imprescindible contar con protocolos o algoritmos de estudio, frente a la sospecha de una posible hemofilia u otra coagulopatía, para lograr un diagnóstico certero y precoz.

Para cumplir de forma óptima con los requerimientos del diagnóstico de los pacientes con sospecha de hemofilia, se deberán respetar las recomendaciones específicas en todo el proceso de laboratorio en sus tres etapas: preanalítica, analítica y postanalítica.

3.1 Aspectos críticos de la etapa preanalítica

3.1.a Oportunidad/condiciones previas del paciente

Se recomienda un ayuno de cuatro horas previo a la extracción (condición no estricta).

Asimismo, se recomienda un reposo relativo de diez minutos previo a la extracción. Se deben evitar situaciones de estrés o esfuerzo físico, ya que estas condiciones pueden elevar los niveles de FVIII, los cuales podrían alcanzar valores normales en una hemofilia A leve, enmascarando el diagnóstico.

No fumar al menos cuatro horas previo al estudio.

La extracción debería realizarse preferentemente en el horario de la mañana (entre las 8 y las 10 horas) ya que existen variaciones con el ritmo circadiano.

3.1.b Toma de la muestra

La punción debe ser realizada por personal de salud capacitado para dicha tarea, respetando estrictamente las normas de bioseguridad y guías internacionales.

Se recomienda realizar, previa asepsia, una punción venosa directa, limpia y precisa, no traumática, con el mínimo de estasis posible para evitar la formación de espuma y la posterior hemólisis de la muestra. Por este mismo motivo, se debería evitar el uso de torniquete o lazo; en caso de hacerlo, la duración del mismo no debe exceder los 60 minutos.

Se deben utilizar jeringas o sistemas al vacío y tubos plásticos descartables. En caso de utilizar jeringas de aspiración, se debe evitar aspirar violentamente para impedir la formación de espuma y posterior hemólisis; por el contrario, un aspirado lento podría producir activación de la coagulación y formación de coágulos.

Una vez obtenida la muestra, debe de ser colocada en tubos plásticos, previo retiro de la aguja. Para diagnóstico de hemofilia, el tubo a utilizar es el que contenga citrato de sodio al 3.2% (0,109 mol/L) como anticoagulante. Este debe ser llenado suavemente, respetando estrictamente el enrase del tubo (relación 9:1 entre sangre:anticoagulante), realizando inversiones suaves (no agitar) para homogeneizar la muestra con el anticoagulante y así evitar la formación de coágulos. Siempre se deben verificar previamente las condiciones del tubo, fecha de caducidad y volumen de llenado.

Se debe evitar la extracción por intermedio de catéter o cualquier otro dispositivo endovenoso. En caso de requerir el uso de mariposas, se debe descartar el volumen de muestra contenido en la tubuladura, previo al llenado del tubo.

3.1.c. Transporte y mantenimiento

Si la muestra va a ser procesada dentro de las primeras cuatro horas posteriores a la extracción, puede conservarse a temperatura ambiente (18-25°C), en contenedor cerrado (tubo tapado) durante el transporte y almacenamiento.

En caso de que las muestras no sean procesadas en los plazos anteriormente indicados, se debe separar el plasma lo antes posible y colocarlo en tubo secundario correctamente rotulado y tapado. Posteriormente se debe congelar (idealmente se recomienda utilizar una temperatura menor a -35°C), y mantener así hasta el momento de procesamiento. Previo al mismo, se debe descongelar el plasma rápidamente, en baño de agua a 37°C, por no más de cinco a diez minutos.

3.1.d. Preparación del plasma pobre en plaquetas

El plasma pobre en plaquetas (PPP) es la muestra requerida para la mayoría de los estudios de coagulación. Para su preparación, se requiere centrifugar la muestra de sangre citratada a 1700 g durante quince minutos a temperatura ambiente (no superando los 25°C).

3.2. Recomendaciones para la etapa analítica

3.2.a. Pruebas de tamizaje o screening

El estudio de laboratorio de un paciente con sospecha de hemofilia u otra coagulopatía inicia con la valoración de las pruebas globales de coagulación. Estas son pruebas funcionales, que pretenden reproducir 'in vitro' la activación del sistema de la coagulación y así evaluar su funcionalidad. De esta forma se logra, en la mayoría de los casos, orientar el diagnóstico clínico inicial.

Las pruebas clásicas son: **el tiempo de tromboplastina parcial activada**, que evalúa la vía intrínseca, y el **tiempo de protrombina**, el cual evalúa la vía extrínseca. Ambos tiempos valoran, a su vez, la vía final o común del modelo clásico de coagulación. Estas pruebas son útiles para detectar deficiencias congénitas o adquiridas de factores de la coagulación, así como presencia de inhibidores.

El **tiempo de protrombina (TP)** evalúa el funcionamiento de la vía extrínseca de la coagulación. Es una prueba empleada para la evaluación prequirúrgica, para el seguimiento de pacientes con hepatopatías o con deficiencias de factores de la coagulación. Además, es muy usada para evaluar la terapia anticoagulante con cumarínicos; es sensible para determinar la deficiencia de los factores VII, X, V y, en menor medida, las deficiencias de protrombina (factor II).

Este test no debería estar alterado en los pacientes con hemofilia.

El **tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)** evalúa el funcionamiento de la vía intrínseca de la coagulación y emplea como activadores ácido elálgico, celite, sílica o caolín, en presencia de fosfolípidos.

Esta prueba se prolonga ante deficiencia de los factores VIII, IX, XI y XII (vía intrínseca), así como por deficiencia de los factores de la vía común como V, X, II y el fibrinógeno, o ante inhibidores específicos de los factores antes mencionados o inhibidores de interferencia (como el inhibidor lúpico). Dependiendo del reactivo usado, generalmente TTPa no se altera cuando las deficiencias de los factores son moderadas (menor a 40%).

Este parámetro se encuentra clásicamente prolongado en pacientes con hemofilia tanto A como B, debido a la deficiencia de FVIII y FIX, ambos de la vía intrínseca de la coagulación. Sin embargo, un resultado de TTPa dentro del rango de referencia no debería usarse para descartar el diagnóstico de hemofilia, ya que el TTPa puede ser normal en algunos casos de hemofilia leve A o B. A su vez, un nivel elevado de un factor de coagulación podría enmascarar un descenso de otro factor, obteniéndose un resultado normal de la prueba de TTPa. Por ejemplo, un nivel muy elevado de FVIII durante la fase aguda (ejercicio, estrés, infección, etc.) puede resultar en un TTPa normal, incluso ante la disminución del FIX en una hemofilia B leve. Es importante tener en cuenta todas las variables preanalíticas antes mencionadas, para evitar errores en la interpretación de los estudios solicitados.

Cuando un tiempo de coagulación sea prolongado, y habiendo descartado las posibles variables preanalíticas que puedan haber afectado ese resultado, debe realizarse una **prueba de mezcla con plasma normal o control** (también llamada prueba de corrección). Esta prueba consiste en añadir al plasma del paciente una cantidad igual de plasma normal (mezcla 1:1). Si la prueba corrige, traduce la deficiencia de algún factor que fue aportado con el plasma normal. Por otro lado, si la prueba no corrige, traduce la presencia de un inhibidor. No existe un método universal para la interpretación de esta prueba, una opción válida es utilizar el Índice de Rosner (IR: $TTPa \text{ mezcla} - TTPa \text{ pool normal} / TTPa \text{ paciente} \times 100$): se interpreta como no corrección cuando el IR es superior al punto de corte. Si el IR es menor a 12, estaríamos frente a una corrección de la prueba, mientras que si es mayor a 15 traduciría una no corrección de la misma, siendo indeterminado un resultado entre 12 y 15. De esta forma, es posible realizar un

“screening” inicial que nos permite sospechar el desarrollo de un inhibidor cuando la prueba no corrige.

En el caso de los pacientes con hemofilia A, el inhibidor específico de FVIII se caracteriza por presentar un efecto tiempo y temperatura dependiente, con potenciación de la inhibición luego de la incubación a 37°C por al menos una hora. Para evidenciar esta característica exclusiva del inhibidor de FVIII, se debe realizar la **prueba de potenciación de la inhibición**. Para ello se requiere incubar la mezcla (paciente:pool normal) por al menos una hora a 37°C. Para que la prueba de potenciación se considere positiva, el TTPa de la mezcla incubada debe ser 10% (u 8 segundos) más prolongado que el de la mezcla inmediata, lo que sugiere fuertemente la presencia de un inhibidor específico de FVIII y requiere su titulación (ver adelante).

Es mandatorio realizar esta prueba de potenciación para descartar un inhibidor en hemofilia A, ya que si no se incuba la mezcla, inicialmente puede corregir total o parcialmente, aún en presencia de un inhibidor.

3.2.b Pruebas confirmatorias, determinación de factor (FVIII o FIX)

La evaluación de la actividad plasmática del FVIII o FIX se realiza principalmente por dos tipos de métodos: **ensayo de coagulación en una etapa** (basado en una modificación del TTPa) y **ensayo de sustrato cromogénicos**.

El ensayo de coagulación en una etapa consiste en diluir la muestra del paciente con plasma deficiente en FVIII o FIX, pero que contiene el resto de los factores en cantidad suficiente para asegurar una coagulación normal. Posteriormente a esa dilución, se procede a realizar una prueba de TTPa convencional. De esta forma, el tiempo en que tarda en coagular la muestra va a depender únicamente de la actividad de FVIII o FIX del paciente. Este tiempo de coagulación se extrapola a una curva de calibración y de esta forma se obtiene la actividad plasmática del FVIII o FIX, mediante test coagulométrico. Esta prueba se ve afectada por las mismas variables preanalíticas que afectan al resto de las pruebas de coagulación y que fueron mencionadas previamente.

Por otra parte, el ensayo de factor basado en sustrato cromogénico es una prueba en dos etapas. Durante la primera, la muestra del paciente es diluida fuertemente y se agrega un reactivo específico (FVIII o FIX) para que se forme el complejo tenasa. Posteriormente, en la segunda etapa, se procede a medir la cantidad de FXa resultante, lo que refleja la actividad de FVIII o FIX en la muestra del paciente. La medición del FXa se evidencia con la adición de un sustrato peptídico cromogénico.

Si bien el ensayo en una etapa (coagulométrico) es el más ampliamente utilizado en la mayoría de los laboratorios a nivel mundial, tanto por su menor costo como por la amplia experiencia con esa prueba, la FMH recomienda el uso de ambos ensayos en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de hemofilia.

El uso de pruebas de sustrato cromogénico tiene sus indicaciones precisas, siendo de suma utilidad, fundamentalmente, para eliminar las interferencias frente a la presencia de proteínas inhibitorias no específicas, como el Inhibidor lúpico, y/o frente a determinados fármacos (emicizumab), aumentando la especificidad del ensayo. A su vez, la FMH recomienda realizar el ensayo cromogénico cuando el resultado de la actividad del factor es normal por ensayo coagulante (en una etapa) pero existe fuerte sospecha clínica, incluso con TTPa normal.

Actualmente, en nuestro país, esta metodología se encuentra disponible solamente para determinación de FVIII.

El descenso de los niveles plasmáticos de FVIII o FIX puede responder a una deficiencia de dichos factores y/o a la presencia de un inhibidor de los mismos.

Es importante mencionar que, en mujeres portadoras de hemofilia, el nivel del factor involucrado puede ser bajo o completamente normal y eso último no descarta su estado de portadora.

3.2.c Titulación del inhibidor

Para la titulación del inhibidor, tanto de FVIII como FIX, se puede utilizar la prueba por método Bethesda o el **ensayo modificado Nijmegen-Bethesda**.

Ambos miden la habilidad del plasma del paciente para neutralizar el factor presente en la fuente exógena (pool plasma normal o concentrado de factores). El fundamento de ambas pruebas es que, si se agrega FVIII o FIX a un plasma que contiene un inhibidor contra dicho factor, en diluciones progresivas, el FVIII o FIX se irá neutralizando por el inhibidor. Al comparar la actividad residual del factor de las distintas diluciones con la actividad del factor de una mezcla control sin inhibidor, se podrá calcular la cantidad de inhibidor en unidades Bethesda por mililitro (UB/mL). Por definición, una unidad Bethesda corresponde a la cantidad de inhibidor que neutraliza el 50% de una unidad de factor agregado de forma exógena.

Es importante respetar el tiempo y la temperatura de incubación, de las diluciones y de la mezcla control, en el ensayo de inhibidor de FVIII. Las condiciones estandarizadas son dos horas a 37°C. Si el tiempo de incubación es mayor a las dos horas, aumenta la variabilidad del ensayo; lo mismo sucede si no se respeta la temperatura de incubación.

En aquellos casos en que el paciente presente más de 5% de factor (hemofilia leve), para la determinación de la titulación del inhibidor, se recomienda que, antes de la prueba, la muestra se incube a 56°C durante 30 minutos, luego se centrifugue a temperatura ambiente a 1700 g por al menos 5 minutos y se utilice para las diluciones el sobrenadante resultante. De esta forma, se desnaturalizan todos los factores de coagulación, incluidos el FVIII y FIX pero, como las inmunoglobulinas son resistentes al calor, el título del inhibidor no se verá afectado por este tratamiento, y mejora la sensibilidad de la prueba.

La actividad residual del FVIII o FIX se puede medir tanto por ensayo coagulométrico (en una etapa), como por cromogénico (en dos etapas).

Para la titulación de inhibidor de FVIII de título bajo, la FMH recomienda el uso de un ensayo Nijmegen-Bethesda con utilización de método cromogénico para medir la actividad del FVIII residual. El uso de un ensayo cromogénico en lugar de un ensayo de una etapa, mejora la especificidad y reduce una posible variabilidad en la medición del FVIII residual. El uso de ensayo cromogénico también debe ser usado para reducir la posible interferencia de sustancias inhibitoras no objetivo, como el inhibidor lúpico, aumentando la especificidad de la prueba, como se explicó en la sección de "determinación de factor".

3.3. Post analítica

En el diagnóstico de hemofilia por parte del laboratorio, es fundamental contar con profesionales especializados en hemostasia que, al momento de realizar la interpretación y validación de las distintas pruebas, puedan detectar posibles errores, mejorar los procesos, asegurar la calidad y confiabilidad de los resultados.

Es necesario implementar un sistema de gestión y aseguramiento de la calidad que incluya la confección de protocolos de procedimiento estandarizados, actualizados con cierta periodicidad, claros e inequívocos, que abarquen todo el proceso de laboratorio, desde la obtención de la muestra hasta el reporte del resultado. A su vez, se recomienda enfáticamente, además de realizar controles internos de forma diaria en al menos dos niveles, la participación de programas de calidad externos.

4. Bibliografía consultada

1. Boylan B, Miller C H. Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. *Haemophilia*. 2018;24(03):487-491.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays: Approved guideline, 5th ed. 2008 (b); Clinical and Laboratory Standards Institute Document H21-A5: 28(5).
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). One-Stage Prothrombin time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved guideline, 2nd ed. 2008. Clinical and Laboratory Standards Institute Document H47-A2.
4. Lossing TS, Kasper CK, Feinstein DI. Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. *Blood*. 1977;49(5):793-7.

5. Marlar R A, Strandberg K, Shima M, Adcock D M. Clinical utility and impact of the use of the chromogenic vs one-stage factor activity assays in haemophilia A and B. *Eur J Haematol*. 2020;104(01):3–14.
6. Müller J, Miesbach W, Prüller F, et al. An Update on Laboratory Diagnostics in Haemophilia A and B. *Hamostaseologie*. 2022;42(4):248–260. doi:10.1055/a-1665-6232.
7. Rosner E, Pauzner R, Lusky A, Modan M, Many A. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 1987;57:144–7.
8. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
9. SSC Sub-Committees on Factor VIII/Factor IX and von Willebrand factor of ISTH. Hubbard A R, Hamill M, Beeharry M, Bevan S A, Heath A B. Value assignment of the WHO 6th International Standard for blood coagulation factor VIII and von Willebrand factor in plasma (07/316) *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):2100–2102.
10. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73(02):247–251.

Seguimiento y monitorización del paciente hemofílico por el laboratorio

Dra. Andrea Manzino.²

Introducción

Con el advenimiento de nuevos tratamientos (factores de vida media prolongada, terapia de no reemplazo, factores by-paseantes y, en los últimos años, terapia génica para los pacientes con hemofilia) el laboratorio debe realizar determinadas técnicas (ensayos) en determinados pacientes que reciben distintos tratamientos, ya sean profilácticos o de urgencia ante situaciones graves.

Una recuperación menor a la esperada y /o una vida media reducida de los concentrados de factor de coagulación (CFC) infundidos podrían ser un indicador precoz de la presencia de inhibidores.

Para muestras que contienen CFC de FVIII o FIX, los resultados de los ensayos de FVIII y FIX pueden variar según se utilice para el análisis un ensayo cromo-

² Ex Prof. Adj. Patología Clínica. Jefe Laboratorio Hematología y Hemostasis.

génico o un ensayo de una etapa y, algunas veces, según los reactivos o kits específicos utilizados en el ensayo.

Hay algunos ensayos que no sirven para confirmar la eficacia del tratamiento, o para hacer ajustes de las dosis y no son adecuados para el monitoreo de algunos productos.

En las guías de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) de 2020, no se estableció un consenso completo sobre el grado de tolerabilidad de la diferencia en resultados de los diversos ensayos antes de que el manejo del paciente se vea afectado de manera negativa; entre tanto, los ensayos que generan resultados que difieren en más de 25-30% de la potencia señalada en la etiqueta de la ampolla de concentrado, deberían evitarse o en todo caso, no deberían usarse sin tomar en cuenta tales diferencias (1).

Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con concentrados de FVIII o FIX, recomienda que los laboratorios utilicen un ensayo de FVIII/FIX que haya sido validado para su uso con el concentrado específico utilizado para el tratamiento. Esta recomendación es particularmente importante para formas moleculares modificadas de FVIII y FIX.

2. Monitoreo del nivel de factor posterior a infusiones con FVIII en hemofilia A

2.1 Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con concentrados de FVIII derivados de plasma, recomienda el uso de un ensayo de FVIII, cromogénico o de una etapa, calibrado con plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.

2.2 Para el monitoreo de terapia de reemplazo con CFC, que contienen FVIII recombinante de longitud completa, se recomienda ensayo cromogénico o de una etapa, calibrado con plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.

Para el monitoreo de los siguientes fármacos se recomienda:

2.3 Efmoroctocog alfa (Elocta o Eloctate) (rFVIII-Fc)

Factor VIII recombinante humano fusionado con una proteína de fusión con inmunoglobulina humana G1 (rFVIII-Fc) de semivida extendida, producido mediante tecnología ADN recombinante en una línea celular embrionaria de riñón humano (HEK human embryonic kidney), sin la adición de ninguna proteína exógena de origen humano o animal en el proceso de cultivo celular, la purificación o la formulación final.

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda controlar adecuadamente los niveles de FVIII con ensayo de una etapa o cromogénico del FVIII calibrado con un plasma estándar, para estimar la dosis, la frecuencia y repetición de las próximas dosis.

Los resultados de FVIII por ensayo de una etapa pueden afectarse considerablemente por el tipo de reactivo de TTPa, así como por el patrón de referencia utilizado en el análisis.

Asimismo, pueden existir discrepancias significativas entre los resultados analíticos obtenidos con la prueba de coagulación en una etapa y el cromogénico de acuerdo a la Farmacopea Europea. Esto es importante sobre todo cuando se cambia de laboratorio o de reactivo para la prueba (1,2,3,4).

No se cuenta con disponibilidad en Uruguay de este factor VIII de vida media extendida.

2.4 Turoctocog alfa pegol (Esperoct) (N8-GP)

FVIII humano producido mediante tecnología ADN recombinante en una línea de células de ovario de hamster chino (CHO) y sin usar aditivos de origen humano ni animal en el cultivo celular, purificación, conjugación o formulación de Turoctocog.

Se monitoriza el FVIII plasmático mediante ensayo cromogénico o ensayo en una etapa con reactivos de TTPa validados.

Entre los reactivos de TTPa validados, se encuentran algunos reactivos activadores de ácido elárgico (Actin, Actin FS, SynthAFax, DG Synth) y algunos reactivos activadores de sílica (Pathromtin SL, SynthASil), calibrados con un plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.

Reactivos de TTPa de alta sensibilidad marca APTT-SP, STA-PTTAutomate, o TriniClot, subestiman considerablemente la verdadera actividad del FVIII y no deberían utilizarse.(1,3,5). No se cuenta con disponibilidad en Uruguay de este factor VIII de vida media extendida.

2.5 Damoctocog alfa pegol (Jivi) (BAY94-9027)

FVIII recombinante pegilado (la pegilación reduce el aclaramiento del FVIII dando una prolongación de la semivida) producido en células de riñón de crías de hamster (BHK).

Se monitoriza con ensayo cromogénico o ensayo de una etapa con reactivos de TTPa validados como Actin FSL y algunos reactivos activadores de la sílica: Pathromtin SL, SynthASil, calibrados con un plasma estándar, contrastándolo con una norma internacional de la OMS.

Los reactivos Actin FS, caolín C-K Prest, APTT-SP y STA PTT sobreestiman considerablemente la verdadera actividad del FVIII y no debe usarse (1,2,5). No se cuenta con disponibilidad en Uruguay de este factor VIII de vida media extendida.

2.6 Rurioctocog alfa pegol (Adynovi - Adynovate) (BAX-855)

Proteína recombinante obtenida de una línea celular de células de ovario de hamster chino (CHO- Chinese Hamster ovary).

Se requieren más ensayos de laboratorio para documentar las recomendaciones sobre monitoreo de laboratorio (1,4,5)

Existen hallazgos conflictivos en la literatura que valora el uso de ensayos cromogénicos y de una etapa. No se cuenta con disponibilidad en Uruguay de este factor VIII de vida media extendida.

2.7 Lonoctocog alfa (Afstyla)

Proteína recombinante obtenida en una línea celular de CHO, de cadena única.

Se monitorea la dosificación de FVIII con el método cromogénico, calibrado con un plasma estándar y contrastado con una norma internacional de la OMS.

El ensayo de una etapa subestima el nivel de FVIII en aproximadamente 45% en comparación con el cromogénico, y sugiere que si se utiliza el resultado debería multiplicarse por un factor de 2 (1). Dado que puede haber variación de lote a lote en los reactivos utilizados, dicho factor de conversión debería verificarse para los números de lote que se utilizan (1-5). No se cuenta con disponibilidad en Uruguay de este factor VIII de vida media extendida.

2.8 Emicizumab

Pacientes con hemofilia A severos con y sin inhibidores.

El **emicizumab** (*Hemilibra*) es un anticuerpo biespecífico humanizado recombinante que actúa como puente: se une al FIX (FIX o FIXa) y al FX (tanto FX como FXa) activándolos e imitando la función del cofactor FVIII activado (FVIIIa), ausente en pacientes con hemofilia A, promoviendo de esta manera la coagulación.

El emicizumab acorta considerablemente el TTPa hasta el rango de referencia o por debajo de éste, independientemente de los reactivos utilizados; significa que el Emicizumab afecta todas las pruebas y ensayos de laboratorio dependientes del TTPa.

Un paciente que recibe esta medicación tiene un TTPa normal y una dosificación de FVIII:C coagulante normal.

Incluso con dosis subterapéuticas de emicizumab, el TTPa puede ser normal o subnormal en pacientes con hemofilia A severa con o sin inhibidores.

El emicizumab interfiere considerablemente en los ensayos cromogénicos de FVIII que usan FIXa y FX humanos, pero no en los que usan FIXa y FX bovino. Los kits que se utilicen deben tener FX bovino y FIXa humano.

Es una terapia de no reemplazo del FVIII que se utiliza como profilaxis, no para tratamiento de hemorragias agudas.

El emicizumab permanece activo en presencia de inhibidores de FVIII porque no es neutralizado por los inhibidores.

Recomendaciones:

1 En el caso de pacientes que reciban emicizumab y para quienes se requiere confirmación de los niveles esperados de emicizumab, la FMH recomienda usar un ensayo de una etapa modificado que incluya un paso adicional de predilución del plasma prueba y la calibración de ensayo con calibradores específicos para emicizumab.

2 Para la determinación del nivel de FVIII plasmático administrado, se deberá realizar la dosificación de FVIII con el método cromogénico con FX bovino.

Observación:

El ensayo cromogénico puede verse afectado si el paciente recibe dosis de emicizumab superiores a las recomendadas, o a las estandarizadas para alcanzar niveles terapéuticos.

3 Para la determinación de niveles de inhibidores del FVIII en pacientes que reciben emicizumab, se recomienda el ensayo cromogénico de FVIII que contenga FX bovino.

Para los pacientes en los que se sospecha la presencia de un anticuerpo neutralizante antiemicizumab, la FMH recomienda medir los niveles de emicizumab usando un ensayo de una etapa modificado que incluya un paso adicional de predilución del plasma de prueba y calibración de ensayo con calibradores específicos para emicizumab.

Los pacientes con hemofilia A severos que reciban profilácticamente emicizumab, ante una cirugía mayor, traumatismos complicados con sangrados, hemartrosis y otras hemorragias, recibirán tratamiento con FVIII. Si se administra FVIII debe monitorizarse también con FVIII cromogénico (1,6,7,8).

La siguiente tabla muestra los resultados afectados y no afectados de distintos ensayos en pacientes tratados con Emicizumab (7).

Resultados afectados por Emicizumab	Resultados no afectados por Emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> • TTPa (se normaliza). • Ensayos Bethesda, Bethesda-Nigmegen (basados en la coagulación) para los valores de los inhibidores del FVIII. • Ensayos de una etapa de factor único basados en TTPa. FVIII:Ccog. • Resistencia a la Proteína C activada, basado en el TTPa (APC-R). • Tiempo de coagulación activado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo Bethesda (cromogénicos bovinos) para los valores de los Inhibidores del FVIII. • Tiempo de Trombina (TT). • Ensayos de una etapa de factor único basados en el Tiempo de Protrombina (TP). • Ensayos de base cromogénica de factor único diferente del FVIII. • Inmunoensayos (es decir ELISA, métodos turbidimétricos): Anti FX activado, Anti-trombina III (actividad), Proteína s Libre (antígeno), d-dímero. • Pruebas genéticas de la coagulación: F V Leiden, Protrombina 20210.

El uso clínico de emicizumab no requiere monitoreo de dosificación del fármaco en el laboratorio con los protocolos de tratamiento que se están usando actualmente. En Uruguay, se utiliza emicizumab desde marzo de 2022, con cobertura del Fondo Nacional de recursos (9).

3- Monitoreo del nivel de factor posterior a infusiones del FIX con hemofilia B

Recomendaciones:

3.1- Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con concentrados de FIX derivados del plasma, la FMH recomienda el uso de un ensayo de FIX, cromogénico o de una etapa, calibrado con plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.

3.2- Para los que reciben terapia de reemplazo de FIX recombinante no modificado, se recomienda el uso del ensayo coagulométrico. Se ha reportado que los ensayos cromogénicos de FIX subestiman la actividad del FIX del concentrado de FIX recombinante (1,2,4,5).

3.3- Pacientes tratados con **Eftrenonacog alfa** (Alprolix) (rFIX-FC) y **Eftrenonacog beta**, proteína de fusión recombinante con FIX y el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1 (Ig G1) producido por la tecnología recombinante en células de riñón de embrión humano.

Este producto está diseñado para prolongar la vida media del FIX y permitir un intervalo más distanciado de tratamiento al que existe hoy en día, cuyo objetivo es un FIX plasmático entre 1 y 3 %.

La monitorización del FIX plasmático en estos pacientes debe realizarse con métodos cromogénicos para dosificación de FIX o con métodos en una etapa

(coagulométricos) con reactivos de TTPa validados (algunos reactivos con ácido elálgico: Actin, Actin FS, Actin FSL; reactivos activadores de sílica: Pathromtin SL, SynthASil y un reactivo activador de polifenol: Cephascreen, calibrados con un plasma estándar, contrastándolos con una norma internacional de la OMS).

Los reactivos STA-PTT, CK Prest subestiman considerablemente la verdadera actividad del Aproxil, (1,3,5). No se cuenta con disponibilidad de este factor IX en Uruguay.

3.4- Pacientes tratados con **Nonacog beta pegol** (N9-GP)(Refixia, Rebinyn), FIX recombinante de vida media prolongada glicopegulado (rFIX).

Estudios recientes han demostrado que la pegilación afecta a los tiempos de coagulación basados en TTPa, en ensayos de actividad de una etapa, debido a la interacción entre la molécula de FIX y ciertos reactivos de TTPa.

Muchos reactivos de TTPa que utilizan sílice como activador de contacto sobreestiman drásticamente la actividad de N9-GP debido a una activación prematura.

Por otro lado, el activador de contacto en algunos otros reactivos de TTPa afectan negativamente la actividad de FIXa, provocando la subestimación de la actividad de N9-GP. Si bien la actividad de N9-GP no se puede medir de manera consistente con todos los reactivos de TTPa disponibles, se pueden lograr mediciones precisas de N9-GP con ciertos reactivos de TTPa como el SynthAFax o Cephascreen.

Se recomienda la dosificación con FIX cromogénico (1,4,10). Se está realizando el registro en el MSP de Uruguay de este factor IX de vida media extendida.

3.5- Pacientes tratados con **Albutrepenonacog alfa** (Idelvion) (rFIX-FP (CSL654), tercer FIX recombinante, cuyo principio activo es una proteína de fusión recombinante con FIX y albúmina (rFIX-FP) producida por tecnología recombinante en células de hamster chino; contiene albúmina y FIX recombinante.

La monitorización del FIX plasmático en los pacientes tratados con dicho fármaco se realiza con ensayos de FIX en una etapa en base a en TTPa con reactivos validados (Pathromtin SL, SynthASil). Los reactivos Actin FS y C.K Prest subestiman considerablemente la verdadera actividad del rFIX.FP.

El reactivo para TTPa SynthAF o los ensayos cromogénicos de FIX sobreestiman considerablemente la verdadera actividad del rFIXFP y no deberían usarse (1,3,4,5). Este factor IX de vida media extendida está registrado en el MSP.

4. Fármacos que sirven tanto para Hemofilia A como Hemofilia B con y sin inhibidores

Hay otros fármacos de terapia de no reemplazo como el **Concizumab** y **Marstacimib**, que es un anticuerpo monoclonal contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI), agente hemostático que evita que el TFPI se una y bloquee el sitio activo del Xa.

Estos fármacos son capaces de aumentar la generación de trombina en la ausencia del FVIII y FIX (11).

También está el Fitusiran con efecto antitrombina y serpinas que actúan contra la proteína C activada.

5. Seguimiento y monitoreo de Inhibidores de los factores de la coagulación:

Los inhibidores son aloanticuerpos Ig G del factor de la coagulación del FVIII o del FIX, que neutralizan la función de los CFC infundidos. Constituyen una de las complicaciones más graves del tratamiento de la hemofilia y son más comunes en la hemofilia A que en la B. Se relacionan con una mayor carga de enfermedad: hemorragias y complicaciones más graves, más hospitalizaciones y mayor mortalidad.

Los inhibidores son positivos cuando el título Bethesda es mayor a 0.6 unidades Bethesda (UB) para el FVIII y mayor o igual a 0.3 UB para el FIX.

Hay 2 niveles de inhibidores:

Inhibidores de baja respuesta, menores a 5 UB, generalmente transitorios.

Inhibidores de alta respuesta, mayores o iguales a 5UB, generalmente persistentes.

Deberán buscarse ante las siguientes situaciones:

- Después de la exposición inicial al factor, cada 6 -12 meses y posteriormente de manera anual.
- Cuando no haya respuesta adecuada a la terapia de reemplazo.
- Después de la exposición intensa a CFC, por ejemplo, una exposición diaria durante más de cinco días y dentro de las cuatro semanas siguientes a la última infusión.
- Antes de cirugías mayores y si hubiera respuesta posoperatoria subóptima a la terapia con CFC.
- Cuando haya una respuesta clínica subóptima a la terapia de reemplazo con CFC (12).

6. Terapia génica

Se han reportado discrepancias entre los resultados de ensayos de una etapa y cromogénicos después de terapia génica tanto de FVIII como de FIX.

Para la cuantificación de la actividad del FVIII en receptores de transferencias genéticas, la FMH considera que es necesaria mayor investigación a fin de determinar la exactitud relativa de los ensayos cromogénicos y de una etapa para pronosticar la protección hemostática (1-5). El ensayo de una etapa parece producir consistentemente resultados de la actividad del FVIII que son aproximadamente 1.6 veces mayores que los obtenidos con el ensayo cromogénico para múltiples productos de transferencia genética de FVIII.

Para la cuantificación de la actividad del FIX en receptores de transferencias genéticas, la FMH considera que es necesaria mayor investigación a fin de determinar la exactitud relativa de los ensayos cromogénicos y de una etapa para pronosticar la protección hemostática (1-5).

Hay discrepancias con distintos reactivos de TTPa usados en ensayos de 1 etapa. Este tratamiento no se realiza en Uruguay.

7. Conclusiones

Por décadas, el laboratorio clínico ha realizado los ensayos necesarios para el diagnóstico y manejo de pacientes con hemofilia A y B.

El ensayo coagulométrico de una etapa sigue siendo el ensayo tradicional para el FVIII y FIX; ha tenido mejoras gracias a los avances tecnológicos, documentos guías y buenos programas de controles externos de calidad.

Sin embargo, este método tiene limitaciones en ciertas mutaciones, en el monitoreo de pacientes tratados con diferentes terapias de reemplazo, no reemplazo, y terapia génica, por lo que es necesario usar el método del FVIII cromogénico y FIX cromogénico.

Tiene que haber un trabajo multidisciplinario entre clínicos y laboratorio para realizar un diagnóstico óptimo y monitoreo de los distintos tratamientos utilizados en distintas situaciones de los pacientes.

La combinación del ensayo coagulométrico y el ensayo cromogénico, tanto para FVIII y FIX, es la mejor combinación para llegar a un buen diagnóstico y afrontar desafíos en la monitorización de factores en distintas situaciones en pacientes con hemofilia.

Bibliografía

1. Kitchen S, de Paula Careta F, de Lima SA, et al. Diagnóstico y monitoreo de Laboratorio. Guías de la Federación Mundial de Hemofilia. 3ra edición. 2020.
2. Peyvandi F, Kenet G, Pektur I, Pruthi RK, Ramge P, Spannagl M. Laboratory testing in hemophilia: Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1242-1255.
3. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and FIX replacement therapies. *J Thromb Haemost.* [Internet]. [citado el año];[páginas]. Disponible en: URL. ISSN 0094-6176.
4. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, Chowdary P, Vincent Jenkins P, Muarphy P, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital hemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia.* 2020;26:6-16.
5. Bowyer A, Gosselin R. FVIII and FIX activity measurements for hemophilia diagnosis and related treatment. [Internet]. Año. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-004201758870>. ISSN 0094-6176.
6. Arbesú MG. Emicizumab: Nuevo tratamiento para personas con Hemofilia A con y sin Inhibidor. *Hematología.* 2019;13:87.
7. Hemlibra. Emicizumab: Guía del medicamento. Disponible en: URL. Año.
8. National Hemophilia Foundation for bleeding disorders. Recommendation on the use and management of emicizumab-kxwh (hemlibra) for Hemophilia A with and without inhibitors. MASAC Document #258.
9. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de Hemofilia A con Emicizumab. Normativa de cobertura. Disponible en: URL. Año.
10. Wilmot HV, et al. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia.* 2014;20(6):891-7.
11. Arandani G, Patel T, Rasmer R. The implicate of new developments in Haemophilia Treatment on its Laboratory Evaluation.
12. Ragni M, Berntrop E, Carcao C, Escuriola C, Nedzinkas A, Ozelo M, Preza E, Salvaggi A. Inhibidores del factor de coagulación. En: Guías de la Federación Mundial de Hemofilia. 3ra edición. 2020.



Capítulo 3

Diagnóstico molecular de la hemofilia: implicancia clínica

Dr. Pablo López¹, Dr. Felipe Lemos.²

Resumen

El presente capítulo aborda la importancia del diagnóstico molecular en la hemofilia A y B, trastornos hemorrágicos hereditarios causados por mutaciones recesivas en genes del cromosoma X. Se destaca la importancia de las pruebas moleculares para identificar mutaciones en los genes del factor VIII y factor IX, que codifican los factores de coagulación VIII y IX, respectivamente. Se mencionan diversas estrategias de diagnóstico molecular, como PCR, secuenciación directa y secuenciación de nueva generación (NGS), destacando la eficiencia de la NGS en el análisis simultáneo de múltiples genes. Destacamos la importancia del diagnóstico prenatal y la detección de portadoras. La implementación de repositorios de datos y la contribución de la tecnología a la medicina personalizada son temas de gran actualidad que se aplican de forma muy práctica en el diagnóstico de hemofilia. En conclusión, el diagnóstico molecular ha revolucionado la atención médica de la hemofilia, brindando precisión, personalización

¹ Prof. Adj. Dr. Departamento de Laboratorio Clínico, sector Inmunología-Biología Molecular. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República.

² Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Jefe del Servicio de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ex. Profesor Adj. Cátedra de Medicina Transfusional. Docente Asociado a la Unidad Académica Pediatría C. Facultad de Medicina. UDELAR.

y eficiencia, mejorando la calidad de vida de los pacientes y contribuyendo a la investigación de terapias avanzadas.

Introducción

La hemofilia A y la hemofilia B son enfermedades congénitas raras, producidas por mutaciones recesivas en genes localizados en el cromosoma X. La presencia de estas mutaciones produce ausencia o deficiencia del factor de coagulación VIII (FVIII) o IX (FIX), produciendo las alteraciones hemorrágicas características de estas afecciones. La severidad de la enfermedad depende de la reducción de los niveles de actividad de FVIII o FIX de la coagulación, que a su vez es determinado por el tipo de variantes patogénicas presentes en los genes que codifican los dos factores. Las pruebas moleculares se aplican ampliamente en los trastornos hemorrágicos hereditarios y son necesarias para completar la caracterización diagnóstica de ambas afecciones. El resultado del análisis genético permite no solamente identificar la causa de la alteración del factor involucrado sino también otorgar a las familias afectadas el asesoramiento genético adecuado.

El análisis genético en la hemofilia ha mejorado enormemente en las últimas décadas. El desarrollo tecnológico, así como los avances informáticos alcanzados en el manejo y procesamiento de datos, contribuyeron a catapultar tecnologías que nos permiten llegar a conocer las bases moleculares de la enfermedad con gran precisión y rapidez. Los avances en las estrategias de detección de variantes genéticas permiten, en la actualidad, la identificación de mutaciones causales hasta en el 95% de los pacientes (1).

Importancia del tema

Es innegable la importancia que adquiere en este momento el diagnóstico molecular, tanto en la atención médica directa, como en la definición de estrategias diagnósticas y la elaboración de programas de asesoramiento y detección temprana de la enfermedad. Aunque la hemofilia A y B son trastornos hereditarios raros, su impacto en la calidad de vida de los individuos afectados y en la carga económica para los sistemas de salud es muy significativo.

El empleo de herramientas moleculares en la medicina ha crecido exponencialmente, permitiendo diagnósticos cada vez más precisos y con descensos significativos en los costos. Sin embargo, aquellas afecciones genéticas que presentan una gran cantidad de mutaciones patogénicas distribuidas en amplios sectores genéticos representan un gran desafío, ya que los costos son mayores y la reducción en los mismos es esencial para lograr una mayor accesibilidad por parte de la población afectada. La llegada de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) ha sido un punto de inflexión en este sentido, reduciendo significativamente los costos y otorgando gran poder de análisis de variantes con altos niveles de confianza.

Sin lugar a duda, el diagnóstico genético aplicado a la hemofilia realiza aportes adicionales a los brindados por los métodos diagnósticos tradicionales, ya que

permite una identificación precisa de las mutaciones genéticas responsables de la enfermedad. Sin embargo, tener un conocimiento profundo de las bases genéticas de la enfermedad es imprescindible para la correcta evaluación diagnóstica, permitiendo, en muchos casos, acceder a la detección temprana, incluso prenatalmente, y actuar oportunamente en la prevención de las complicaciones. Adicionalmente, se puede brindar a las familias la oportunidad de recibir asesoramiento genético, lo que permite conocer los riesgos de transmitir la enfermedad a futuras generaciones. Identificar cuál es la variante causante de la hemofilia otorga un gran valor para adaptar el tratamiento de manera individualizada. Esto incluye la elección de terapias farmacológicas, predecir el riesgo de ciertas complicaciones como el desarrollo de inhibidores, así como diseñar estrategias personalizadas en la monitorización. Posibilitar un tratamiento más preciso y personalizado, así como prevenir complicaciones, contribuye a mejorar la calidad de vida de quienes detentan esta condición, permitiéndoles llevar una vida más activa y saludable.

Genética de la hemofilia

La hemofilia A es el trastorno hemorrágico hereditario grave más común, y es causada por una deficiencia y/o disfunción del factor VIII de la coagulación. El FVIII está codificado por el gen F8 que abarca 186 kb en el brazo largo del cromosoma X (Xq28) e incluye 26 exones. Se han identificado más de 3.000 variantes patogénicas en el mismo y se han descrito en todos los fenotipos. El FIX está codificado por el gen F9 que abarca 34Kb y se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, específicamente en la región Xq27.1 (2).

La gravedad clínica depende de la actividad del factor VIII y se clasifica en tres niveles: grave $<1\%$ (FVIII:C < 0.01 UI/ml), moderada $1-5\%$ (0.01 UI/ml \leq FVIII:C ≤ 0.05 UI/ml) o leve $>5\%$ hasta 40% (>0.05 UI/ml $>$ FVIII:C < 0.4 UI/ml) (3).

Ambos genes, al estar ubicados en el cromosoma X, presentan un modo de transmisión recesivo ligado al cromosoma X. La recesividad ligada al cromosoma X se manifiesta cuando una mujer hereda dos alelos afectados, pero su fenotipo permanece normal si al menos un alelo es normal. Sin embargo, existen excepciones a esta regla que citaremos más adelante.

En cambio, los hombres, al tener un solo cromosoma X, exhiben todos los efectos del alelo afectado. El fenotipo de los hombres dependerá de las características moleculares del alelo deletéreo presente, lo que puede resultar en una deficiencia total o parcial de la actividad de los factores de coagulación VIII o IX.

Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular es el procedimiento que implica la identificación y análisis de las características moleculares presentes en una muestra biológica. Aplicado a este caso, su objetivo es determinar la existencia de alteraciones en el material genético, ya sea ADN o ARN, con el propósito de detectar alteraciones a nivel molecular que puedan estar vinculadas con enfermedades genéticas, trastornos hereditarios, infecciones u otros estados fisiológicos diversos.

Para realizar la identificación de las alteraciones presentes en el material genético, contamos con diferentes métodos que podrían clasificarse como directos e indirectos, según pongan en evidencia directamente la secuencia de bases o utilicen otros procedimientos para demostrar la alteración genética. Las técnicas directas son aquellas que utilizan como base la secuenciación de bases. Las técnicas indirectas son muy variadas y pueden corresponder a metodologías basadas en utilización de enzimas de restricción, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hibridación de ácidos nucleicos, MLPA (Multiplex Ligation Probe-dependent amplification), etc.

Estrategias de abordaje diagnóstico

Cada vez es más importante para los servicios de atención de pacientes hemofílicos contar con laboratorio de genética a disposición así como con servicio de asesoramiento genético (4). Se han descrito numerosas estrategias para llegar al diagnóstico molecular de hemofilia, de los cuales destacaremos aquellos que entendemos tienen mayor aplicación.

Enfoque secuencial:

- Comienza con técnicas menos costosas y rápidas, como PCR, para buscar mutaciones comunes o regiones específicas.
- Si los resultados no son concluyentes, avanza hacia técnicas más detalladas y precisas, como la secuenciación genética, para identificar mutaciones puntuales (5).

Análisis paralelo:

- Utiliza, simultáneamente, múltiples técnicas de diferente complejidad, para optimizar el tiempo de respuesta.
- Combina PCR para la detección de mutaciones comunes, secuenciación para la identificación de mutaciones más raras y asociación con otras técnicas para detección de deleciones/duplicaciones.

Análisis familiar:

- Se identifica la mutación específica en el caso índice y luego prosigue con el análisis de familiares afectados.
- La información obtenida puede guiar la selección de técnicas más específicas y menos costosas, evitando análisis extensos en regiones no relevantes.

Detección de deleciones/duplicaciones:

- Implementa técnicas específicas, como MLPA, para evaluar la presencia de deleciones o duplicaciones en los genes.
- Esto puede realizarse paralelamente con otras técnicas para obtener una imagen completa.

Una de las estrategias más comúnmente utilizadas para el diagnóstico de Hemofilia A es el enfoque secuencial, donde se realiza, en primera instancia, una reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) para la detección de las inversiones más frecuentes. Estas inversiones, presentes en los intrones 1 y 22, son causa de un porcentaje significativo de las hemofilias A severas, por lo que su detección suele acelerar el diagnóstico. En el mismo sentido, la utilización de esta PCR termina reduciendo los costos, al no ser necesario llegar a la secuenciación para encontrar la causa. Una de las PCRs más utilizadas con este fin, es la diseñada por Rossetti y colaboradores, que utilizan la generación de anillos o loops para evidenciar la presencia de estos cambios genéticos (6-7). Frente a la negatividad en la detección de las inversiones se procede a la realización de secuenciación de nueva generación (NGS).

Otra estrategia es el uso de técnicas de análisis de múltiples alelos, como la reacción en cadena de la polimerasa multiplex (Multiplex PCR). Estas técnicas permiten amplificar, simultáneamente, múltiples fragmentos de ADN que abarcan áreas específicas de los genes involucrados en la hemofilia. La identificación de múltiples alelos y la detección de mutaciones recurrentes pueden facilitar un diagnóstico más rápido y preciso, especialmente en poblaciones con mutaciones comunes. Además, este tipo de estrategias pueden ser útiles para la identificación de portadores en familias con antecedentes de hemofilia, lo que es crucial para el asesoramiento genético y la planificación familiar.

También se pueden emplear estrategias de tamizaje con el fin de detectar mujeres portadoras de hemofilia A y B. En este abordaje, se requiere una evaluación adecuada de la historia familiar y la identificación de mujeres con antecedentes de hemofilia en sus familias. Aquellas mujeres con un padre o un hermano hemofílico son candidatas a ser portadoras de la mutación en el gen del Factor VIII o Factor IX. En estos casos, las pruebas genéticas específicas como la secuenciación del gen pueden confirmar la portación de la mutación.

La información genética obtenida a través de estas pruebas es importante para asesorar a las mujeres portadoras sobre los riesgos de transmisión a sus hijos y para tomar decisiones informadas sobre la planificación familiar (8). Estas estrategias de tamizaje no solo ayudan a identificar a las portadoras, sino que también contribuyen a la gestión integral y la atención personalizada de las mujeres en riesgo de transmitir la hemofilia A y B. Solo las mujeres pueden ser portadoras y los varones siempre tendrán hemofilia si tienen el cromosoma X afectado. Hay dos tipos de mujeres portadoras: obligatorias, que necesariamente tienen el cromosoma X afectado, y probables, cuando no hay suficientes elementos como para asegurar la condición. Son portadoras obligatorias todas las hijas de un hombre con hemofilia.

En conjunto, estas estrategias optimizadas de diagnóstico molecular permiten una identificación más rápida y precisa de las mutaciones causantes de la hemofilia, contribuyendo así a un manejo clínico más efectivo y a la toma de decisiones informadas en el tratamiento y el asesoramiento genético.

Secuenciación directa

La secuenciación Sanger, una técnica establecida y confiable de secuenciación directa, desempeña un papel fundamental en el diagnóstico molecular de la hemofilia. Su utilidad distintiva radica en la capacidad precisa y específica para proporcionar secuencias de ADN. Esta técnica permite la identificación minuciosa de mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en las regiones genéticas relevantes. Su alta precisión se vuelve especialmente crucial en el contexto de la hemofilia, donde la variabilidad genética puede influir en la presentación clínica del trastorno.

No obstante, es esencial destacar que la secuenciación de Sanger presenta limitaciones en términos de eficiencia y costo, especialmente cuando se compara con las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS). A pesar de ello, la combinación estratégica de la secuenciación de Sanger con enfoques más contemporáneos se traduce en un enfoque integral y eficaz para abordar la complejidad genética de la hemofilia.

La identificación de las mutaciones causales se realiza cuando se comparan las secuencias obtenidas con secuencias de referencia. En este análisis se logran identificar todas las posiciones donde cambia la base obtenida. Estas bases son llamadas "variantes" y presentan características fenotípicas diferentes según la posición donde se encuentren. En este contexto, es crucial resaltar las variantes localizadas en las regiones exónicas, las cuales suelen implicar modificaciones en la secuencia aminoacídica de la proteína. La relevancia de un cambio aminoacídico está vinculada tanto a su similitud con el aminoácido original como a su posición y función dentro de la proteína. Además, cobran importancia las secuencias reguladoras del gen, ya que alteraciones en este nivel podrían resultar en la completa ausencia de la proteína. En ocasiones, también podría ser relevante la búsqueda de cambios en determinadas bases que son importantes para los procesos de procesamiento del ARN mensajero.

Se estima que la frecuencia de pacientes portadores de Hemofilia en donde no se hallan mutaciones causales puede alcanzar alrededor del 5% de los casos. En estos pacientes, una variante intrónica o un reordenamiento genómico que altera el gen del factor VIII podría ser la causa. Varios estudios han reportado variantes intrónicas del factor VIII que crean sitios de empalme aceptores de novo (ASS) o sitios de empalme donantes (DSS). En consecuencia, varios grupos han desarrollado enfoques completos de secuenciación del gen factor VIII utilizando secuenciación de próxima generación (NGS) para identificar variantes intrónicas, con el objetivo de resolver los genotipos mutantes en pacientes en los que las estrategias convencionales fracasaron.

Variantes, definición

Una variante genética es una alteración en la secuencia de ADN de un gen específico cuando se compara con la secuencia estándar o de referencia. Estas son parte esencial y natural de la variabilidad genética entre individuos y poblaciones. Según su origen puede ser de novo o heredada. La variante de novo es

aquella que surge por primera vez en un individuo y no se hereda de los padres a diferencia de la segunda.

Según su expresión fenotípica puede ser recesiva o dominante. Aquellas con expresión fenotípica recesiva requieren dos copias de la variante para expresar la condición. En cambio, aquellas dominantes necesitan una sola copia de la variante para expresar la condición.

Es necesario comprender la clasificación de variantes genéticas para lograr una buena interpretación clínica de los hallazgos moleculares. La American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) y la Clinical Genome Resource (ClinGen) han desarrollado pautas estandarizadas para clasificar las variantes genéticas. Detallaremos aquí la clasificación general basada en estas pautas:

1. Variante benigna (Clase 1):

No se espera que causen enfermedad y por lo general no se observan en individuos afectados. Pueden estar presentes en bases de datos de poblaciones no afectadas.

2. Variante probablemente benigna (Clase 2):

Se espera que tenga un impacto mínimo en la función del gen. No se observa en individuos afectados y puede estar presente en bases de datos de poblaciones no afectadas.

3. Variante de significado incierto (Clase 3):

No se puede determinar si es benigna o patógena. Falta evidencia suficiente para clasificarla como benigna o como patógena.

4. Variante probablemente patógena (Clase 4):

Se espera que cause enfermedad pero no hay evidencia definitiva. Puede observarse en individuos afectados, pero la evidencia no es concluyente.

5. Variante patógena (Clase 5):

Se espera que cause enfermedad. Se observa en individuos afectados. Puede tener efectos perjudiciales en la función del gen.

Secuenciación de nueva generación (NGS)

El desarrollo tecnológico producido en los últimos años nos ha abierto el camino para la implementación de técnicas de secuenciación con un gran poder de cobertura y precisión. Los avances generados, especialmente en áreas como la fotografía digital y el almacenamiento y procesamiento de datos, han permitido el desarrollo de técnicas de secuenciación con alta resolución y gran fiabilidad para la detección de variantes.

El fundamento de la NGS consiste en secuenciar una gran cantidad de pequeños fragmentos simultáneamente, que luego serán alineados en una secuencia de referencia. Esto permitirá determinar los cambios o variantes identificadas

durante el proceso. Posteriormente, las variantes se clasifican en los tipos citados anteriormente, estableciendo, de esta manera, la existencia o no de un vínculo patogénico.

Algunas características destacadas de su uso en el diagnóstico de hemofilia son:

- Análisis de muchos objetivos simultáneos. La NGS permite analizar múltiples genes relacionados con la hemofilia de manera simultánea.
- Buena relación costo-resultado. Esta técnica es significativamente más eficiente que las técnicas de secuenciación tradicionales. Permite el análisis rápido y simultáneo de múltiples genes, reduciendo el tiempo y los recursos necesarios para el diagnóstico.
- Detección de variantes de baja frecuencia. La NGS puede identificar variantes genéticas raras o poco comunes que pueden estar asociadas con la hemofilia. Esto amplía la comprensión de la diversidad genética de la enfermedad y ayuda a diagnosticar casos atípicos.
- Identificación de portadores asintomáticos. La identificación de los portadores asintomáticos en familias con antecedentes de hemofilia es indispensable para el asesoramiento genético y la toma de decisiones informadas sobre la planificación familiar.

Describiremos a continuación, brevemente y de forma sintética, el desarrollo de las diferentes fases del proceso de secuenciación.

La técnica consiste en 4 etapas básicas que suelen compartir los diferentes tipos de NGS.

1. Preparación de librería
2. Clusterización
3. Secuenciación
4. Análisis de datos

La primera etapa se desarrolla en la mesada. La segunda y tercera etapa ocurren dentro del secuenciador. La reacción dentro del secuenciador ocurre dentro de un dispositivo llamado célula de flujo o Flow cell, que funciona como soporte sólido necesario para la reacción de clusterización y secuenciación.

El objetivo de la preparación de la librería es elaborar estructuras moleculares necesarias para la reacción de secuenciación. Esto implica la adición a las secuencias objetivos de diferentes regiones prediseñadas. Las regiones agregadas son: sitios de reconocimiento P5 y P7, secuencias índices y regiones de reconocimiento de primers u oligonucleótidos universales.

Cada secuencia objetivo estará flanqueada a ambos lados por estos tres tipos de secuencias. Las regiones P5 y P7 son encargadas de reconocer secuencias que se encuentran unidas al soporte sólido (Flow cell), de manera que, cuando estas se enfrenten, la estructura molecular quedará fijada al soporte. El segundo elemento son las secuencias índices, que se utilizan para la identificación de cada muestra, siendo diferente en cada caso. Esto permite que, en etapas posteriores del proceso donde las muestras serán unidas (multiplexadas), puedan identificarse reconociendo estas secuencias índices, ya que funcionan como un código de barras para muestra del paciente.

Una vez culminada la etapa de librería, se procederá a la clusterización, que ocurre dentro del equipo de secuenciación. En esta etapa, se introduce todo el producto con la librería generada en la célula de flujo, de forma de obtener una distribución homogénea de las estructuras de la librería en la celda de secuenciación. Posteriormente, cada librería ubicada en una región específica del soporte sólido se multiplicará en la región circundante, generando un área con moléculas idénticas que generarán una mayor superficie de emisión lumínica. Esto permite evidenciar la incorporación de bases durante la secuenciación. A esta etapa se la denomina clusterización.

Al terminar la etapa de clusterización, comienza la secuenciación propiamente dicha. Esta fase consiste en la polimerización de la cadena de ADN que se produce concomitantemente a una lectura lumínica diferencial ante la incorporación de cada base agregada en la nueva cadena. De esta forma, el secuenciador identifica e individualiza cada cluster y, frente a la incorporación de una base, se genera una señal diferente que es detectada por el secuenciador. Cada lectura de señal es registrada y almacenada en una secuencia de texto que representará la lectura secuencial de cada cadena leída.

La última etapa es el análisis de datos en la cual, utilizando diferentes algoritmos y filtrados de datos, se identificarán las variantes obtenidas para la secuencia de interés. En esta fase, es relevante la correcta evaluación de cada variante encontrada, verificando parámetros de calidad de lectura y confianza del procedimiento, para otorgar a cada variante el carácter patogénico o benigno frente a la enfermedad planteada.

Para el estudio del factor 8 se recomienda un análisis genético completo de las regiones esenciales del gen, entre ellas los 26 exones, los sitios de splicing, las regiones promotoras, y las regiones no traducidas 5' y 3'. Y para el factor 9 se recomienda un análisis genético completo de las regiones esenciales, entre ellas los 8 exones, los sitios de splicing, la región promotora, y las regiones no traducidas 5' y 3' (9).

Repositorios de base de datos

Frente a la llegada de la NGS, se ha incrementado exponencialmente la secuenciación de genes asociados con trastornos de la hemostasia; consecuentemente, se ha incrementado muy significativamente la cantidad de datos de

variantes disponibles. Esto nos plantea un nuevo y gran desafío que consiste en analizar e interpretar cada una de las variantes encontradas. En este sentido, se vuelve muy importante contar con información accesible y ordenada de las variantes, para poder realizar un análisis profundo de los hallazgos con una interpretación correcta.

Estos centros virtuales de información se denominan repositorios. Hay actualmente dos tipos de repositorios para estas variantes.

En primer lugar, existen bases de datos centralizadas que contienen información agrupada sobre las variantes en todo el genoma, la cual nos ofrece gran cantidad de información que puede exceder el análisis puntual de interés. Esto nos permite investigar el impacto y asociación de genes que en primera instancia no parecen vinculados al fenotipo.

En segundo lugar, existen bases de datos específicas de locus, que recopilan y muestran información de variantes de secuencia gen por gen y son generalmente dirigidas por un consorcio de investigadores con experiencia en un gen o fenotipo particular. La primera base de datos web para factor 8 apareció en 1996 y posteriormente se han publicado numerosas bases de datos adicionales sobre variantes de diversos factores de la coagulación (F7, F9, F10, F11 y fibrinógeno).

Diagnóstico prenatal y detección de portadoras

Una estrategia ampliamente beneficiosa, tanto para el paciente como para la gestión de salud, es la identificación de las mujeres portadoras, con posibilidad incluso de realizar diagnóstico prenatal. Esto es especialmente importante en casos de feto masculino que pudieran padecer una hemofilia grave. Este enfoque suele contribuir a un descenso en la ansiedad materna que se sabe portadora de la afección y permite planificar el seguimiento y anticipar posibles complicaciones.

La hemofilia no es una enfermedad exclusivamente masculina. También afecta a las mujeres y niñas, las cuales merecen una atención particular. Las mujeres portadoras de hemofilia presentan habitualmente una concentración plasmática de FVIII o FIX correspondiente a la mitad de la encontrada en individuos sanos, que generalmente es adecuado para la hemostasia normal. Sin embargo, los niveles de factor de coagulación pueden variar en las portadoras, pudiendo presentarse desde valores muy descendidos hasta valores normales. Varias son las causas que subyacen a la expresividad de variables de los diferentes alelos patogénicos en el desarrollo de la hemofilia. Entre ellas se destacan: la cosegregación de variantes alélicas del factor de von Willebrand en portadores de hemofilia, los homocigotos o heterocigotos compuestos con alelos defectuosos del FVIII y genes del FIX, diferentes alteraciones estructurales o numéricas del cromosoma X, la lionización sesgada y la severidad de la mutación.

Las mujeres y niñas con hemofilia no son infrecuentes. Se estima que la proporción de mujeres que es asistida entre los pacientes con hemofilia A y B es aproxi-

madamente entre un 6 y 7%. Las mujeres representan aproximadamente el 16% de los pacientes con hemofilia A leve y el 23,7% de los pacientes con hemofilia B. El riesgo de las mujeres afectadas depende del nivel de factor, que a su vez se relaciona íntimamente con la posibilidad de presentar complicaciones hemorrágicas como los hombres con hemofilia (hemartrosis, hemorragia por procedimientos invasivos), pero también hemorragias gineco-obstétricas.

Conclusiones

El diagnóstico molecular de la hemofilia es una herramienta fundamental que ha revolucionado la forma en que abordamos esta enfermedad hereditaria. En primer lugar, proporciona una precisión diagnóstica inigualable al identificar mutaciones genéticas específicas, lo que asegura un diagnóstico certero y evita falsos positivos o negativos. Esta precisión es esencial para tomar decisiones clínicas acertadas y para establecer tratamientos adecuados para los pacientes. Es conocida la asociación entre el desarrollo de inhibidores y determinados defectos genéticos como pueden ser las inversiones, por lo cual su identificación puede contribuir a dirigir la terapia, seleccionando nuevos fármacos de aparición reciente (10). Además, el diagnóstico molecular permite la detección temprana de la hemofilia en recién nacidos, lo que es crucial para el asesoramiento genético y para ayudar a las familias a tomar decisiones informadas sobre la planificación familiar.

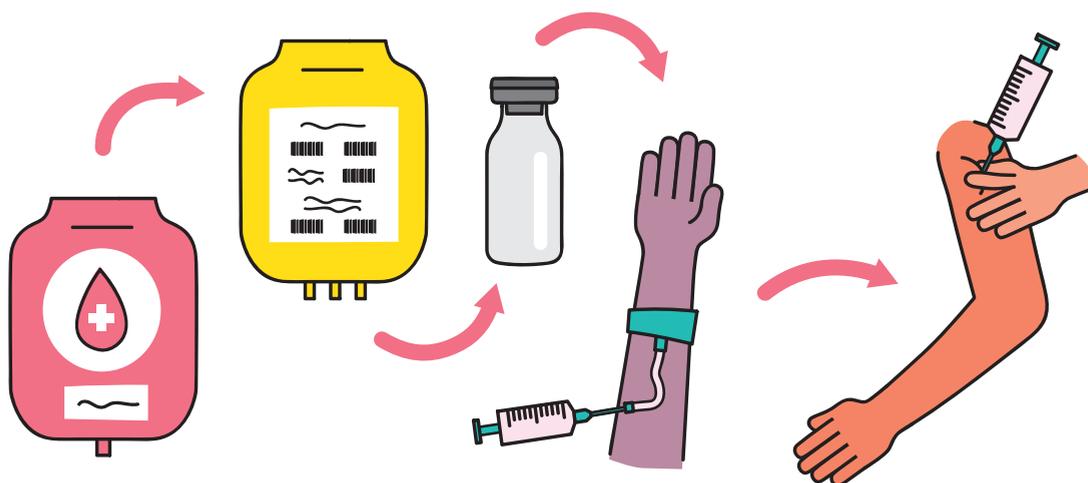
Estas herramientas promueven la medicina personalizada, al adaptar los tratamientos a las necesidades genéticas individuales de los pacientes. Esto conduce a tratamientos más efectivos y con menos efectos secundarios, mejorando significativamente la calidad de vida de las personas con hemofilia. Además, el diagnóstico molecular también desempeña un papel vital en la investigación y el desarrollo de terapias avanzadas, como la terapia génica, que ofrece nuevas perspectivas en el tratamiento de la hemofilia.

La tecnología de secuenciación de próxima generación (NGS) ha demostrado ser altamente eficiente en el diagnóstico, permitiendo un análisis rápido y simultáneo de múltiples genes. Esto no solo reduce el tiempo necesario para arribar al diagnóstico, sino que también optimiza el uso de recursos. Por otro lado, la NGS es esencial para la monitorización a largo plazo de los pacientes, permitiendo la detección temprana de cambios en el perfil genético y la adaptación de los tratamientos a lo largo del tiempo.

En resumen, el diagnóstico molecular de la hemofilia ha revolucionado la atención médica de esta enfermedad hereditaria, brindando precisión, personalización y eficiencia. Esto no solo mejora la calidad de vida de las personas con hemofilia, sino que también impulsa la investigación de terapias avanzadas y la comprensión de la enfermedad. La implementación y promoción del diagnóstico molecular son esenciales para avanzar en el tratamiento y la gestión de la hemofilia y para ofrecer a los pacientes una atención médica de vanguardia por lo que se comenzó a realizar en nuestro Centro de Referencia Nacional.

Bibliografía

1. Jayandharan GR, Srivastava A, Srivastava A. Role of Molecular Genetics in Hemophilia: From Diagnosis to Therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(1):64-78. DOI: 10.1055/s-0031-1300953.
2. Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Pavlova A. Insights into the Molecular Genetic of Hemophilia A and Hemophilia B: The Relevance of Genetic Testing in Routine Clinical Practice. *Hamostaseologie*. 2022;42:390-399. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1945-9429>.
3. Tantawy AAG. Molecular genetics of hemophilia A: Clinical perspectives. *EgyptJ Med Hum Genet*. 2010;11:105-114. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2010.10.005.
4. Álvarez Román MT. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Madrid: Arán Ediciones; 2022.
5. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), Haemophilia Genetics Laboratory Network, Clinical Molecular Genetics Society. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. Updated July 2010. [Internet]. Disponible en: <https://www.ukhcdo.org/docs/Haemophilia%20A%20BPG%20revision%20Sept%202011%20APPROVED.pdf>
6. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Genotyping the Hemophilia Inversion Hotspot by Use of Inverse PCR. *Clinical Chemistry*. 2005 Jul;51(7):1154-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.046490>
7. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int2h and int1h hotspots in the factor VIII gene [Internet]. *J Thromb Haemost*. 2008;6:830-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02939.x>
8. Boggia B, Lemos F, Mezzano R, Tiscornia A, Segovia A. Primera Guía Práctica Clínica de Hemofilia. Uruguay. 2013.
9. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158. DOI: 10.1111/hae.14046.
10. Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci*. 2021;28:64. DOI: 10.1186/s12929-021-00760-4.



Capítulo 4

Tratamientos disponibles

Dra. Rosario Gómez¹, Dr. Felipe Lemos.²

Resumen

El tratamiento de la hemofilia ha evolucionado a lo largo del tiempo para adaptarse a las necesidades y desafíos de la enfermedad. Desde el desarrollo del crioprecipitado en 1964 hasta los avances más recientes en terapia génica, se han implementado diversas estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad, los tratamientos disponibles se pueden clasificar en dos categorías principales: aquellos que buscan reemplazar funcionalmente la molécula del factor y aquellos que no lo hacen. Los primeros incluyen concentrados de

¹ Dra. Médica Hemoterapeuta Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

² Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Jefe del Servicio de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ex. Profesor Adj. Cátedra de Medicina Transfusional. Docente Asociado a la Unidad Académica Pediatría C. Facultad de Medicina. UDELAR.

factor de origen plasmático, factor de origen recombinante y miméticos del factor VIII, mientras que los segundos abarcan rebalanceadores de la hemostasia y terapia génica.

Los concentrados de factor de origen plasmático y recombinante han sido fundamentales en el tratamiento de la hemofilia, permitiendo descentralizar el tratamiento y facilitar su administración domiciliaria. Además, se han desarrollado concentrados de vida media prolongada (VMP), que han mejorado la eficacia de la profilaxis y la calidad de vida de los pacientes.

Entre los tratamientos recombinantes, el factor VIII recombinante (rFVIII) y el factor IX recombinante (rFIX) han sido aprobados para su uso, con algunos productos de vida media prolongada que permiten una administración menos frecuente y una mejor profilaxis. Sin embargo, la elección del producto adecuado puede depender de diversos factores y, actualmente, no hay evidencia suficiente para respaldar la recomendación preferencial de uno sobre otro en pacientes con hemofilia B.

Otro enfoque terapéutico importante es el uso de miméticos del factor VIII, como el emicizumab, un anticuerpo monoclonal que ha demostrado reducir significativamente las hemorragias en pacientes con hemofilia A, tanto con como sin inhibidores. Su larga vida media y la posibilidad de administración subcutánea han mejorado la calidad de vida y la adherencia al tratamiento.

Además de estos enfoques, se están desarrollando nuevas terapias como los rebalanceadores de la hemostasia, por ejemplo el concizumab, que restauran la generación de trombina al inhibir el factor de inhibición de la vía del factor tisular (TFPI). Estos agentes han mostrado eficacia tanto en pacientes con hemofilia A como B, con y sin inhibidores.

Finalmente, la terapia génica ha surgido como una opción prometedora para el tratamiento de la hemofilia, con la aprobación de las primeras terapias génicas en 2022. Estas terapias buscan introducir material genético funcional en las células diana para corregir la deficiencia de factor VIII o IX, ofreciendo la posibilidad de una cura potencial para la enfermedad.

En resumen, los tratamientos disponibles para la hemofilia han experimentado avances significativos en las últimas décadas, ofreciendo opciones cada vez más eficaces y seguras para los pacientes. Sin embargo, la elección del tratamiento adecuado sigue siendo un desafío y requiere una evaluación cuidadosa de las necesidades individuales de cada paciente.

Introducción

A lo largo de la historia, la hemofilia ha sido objeto de atención médica debido a su impacto en la calidad de vida de quienes la padecen. Si bien sus primeras referencias datan del siglo II, cuando se observaron casos de sangrado excesivo en hijos nacidos de la misma madre durante la circuncisión, no fue hasta 1828

que la enfermedad fue mencionada por primera vez en el tratado de Hopff como "haemorrhaphilia" (haemorra- sangre, philia-amor: amor a la hemorragia), evolucionando posteriormente hacia el término "hemofilia".

En 1830, se identificó un defecto en la coagulación de la sangre como causa de la enfermedad. Desde entonces, se han probado numerosos tratamientos para controlar los sangrados, con resultados variados y limitados. Sin embargo, un hito significativo se alcanzó en 1934, cuando Macfarlane y Barnett introdujeron la aplicación local de veneno de serpiente Russell, que activa directamente el factor X. Además, se observó que la transfusión de sangre reducía los sangrados, lo que llevó al descubrimiento, en 1939, del factor antihemofílico, conocido posteriormente como factor VIII y, en la década de 1950, de otro tipo de hemofilia causada por la deficiencia del factor IX (1,2).

Importancia del tema

Los avances terapéuticos en el tratamiento de la hemofilia han evolucionado con el tiempo, adaptándose a las necesidades y desafíos presentados por la enfermedad. El desarrollo del crioprecipitado en 1964 marcó un cambio significativo al proporcionar un tratamiento sustitutivo, seguido por la purificación del factor VIII y el método de fraccionamiento alcohólico de Cohn en la década de 1970. Estos avances permitieron descentralizar el tratamiento y facilitar su administración domiciliaria.

Sin embargo, la crisis del VIH, VHB y VHC en la década de 1980, que afectó a muchos pacientes con hemofilia, resaltó la necesidad urgente de garantizar la seguridad biológica de los productos sanguíneos. Esto condujo a la implementación de métodos de inactivación viral y al desarrollo de factores recombinantes, una vez que se clonaron los genes que codifican los factores VIII y IX (1,2).

Marco teórico

En la actualidad, los tratamientos disponibles para la hemofilia se pueden clasificar en dos categorías principales según si busca reemplazar funcionalmente la molécula del factor o no. En el primer grupo se incluyen los concentrados de factor de origen plasmático, factor de origen recombinante y miméticos del factor VIII. En el segundo grupo, se destacan los rebalanceadores de la hemostasia y los avances en terapia génica. Esta clasificación refleja la diversidad de enfoques terapéuticos disponibles para abordar esta enfermedad compleja.

FACTORES DERIVADOS PLASMÁTICOS.

En la actualidad se obtienen combinando técnicas de precipitación, cromatografía de intercambio iónico y de afinidad.

El factor VIII se puede clasificar según su pureza y métodos de inactivación viral. Así, tenemos productos de pureza intermedia, alta o ultrapuros, según el contenido de otras proteínas, por ejemplo, albumina y Factor de von Willebrand (suficientemente alto, este último, en algunos concentrados, como para permitir

ser usados de forma eficaz para el tratamiento de pacientes con enfermedad de von Willebrand).

El factor IX puede clasificarse también en relación a la pureza del preparado, según contengan solo factor IX o también factores II, VII y X (conocido como Concentrado de Complejo Protrombínico-CCP).

La seguridad de los productos en la actualidad depende de tres pasos: la selección de donantes, el uso de métodos de screening en las donaciones y los métodos de inactivación viral en los procesos de manufactura de los productos, recomendándose el uso de dos métodos diferentes y complementarios, o uno método que logre inactivar tanto virus envueltos como sin envoltura lipídica. Los métodos utilizados son:

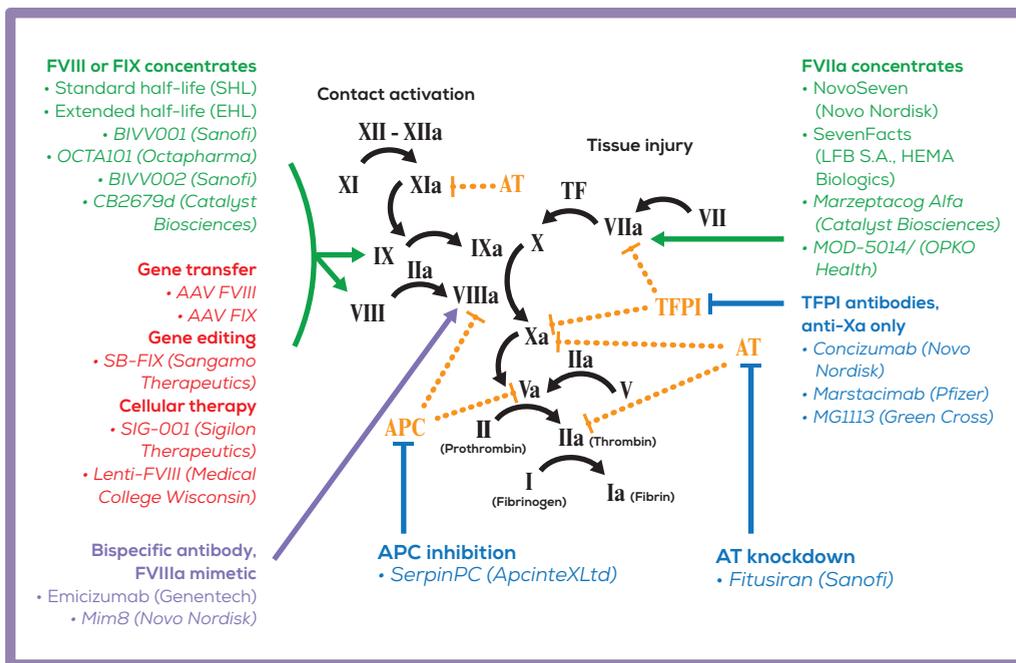
- Tratamiento con calor húmedo o seco, que permite la desnaturalización de proteínas y ácidos nucleicos virales.
- Tratamiento con solvente/detergente, con la adición de un solvente orgánico y un detergente no iónico, que permite inactivar virus envueltos como el VIH, VHB y VHC sin afectar la integridad proteica. No afecta virus sin envoltura lipídica.
- Nanofiltración, con la posibilidad de filtrar partículas de hasta 15nm, incluidos virus sin envoltura lipídica (3).

La vida media del factor VIII es de 12 hs en adultos, pudiendo ser menor en niños, presentándose el producto como un liofilizado de entre 250 y 3000UI por vial. En Uruguay, disponemos únicamente de presentaciones de 500UI.

El cálculo de la dosis de factor VIII a administrar se realiza en base a que, cada 1 UI/ kg de peso, se produce un aumento de 2UI/dL, debiendo ser la dosis de UI/ Kg peso la mitad del nivel requerido en UI/dL (4). Se sabe que existe una relación entre la recuperación (aumento de los niveles plasmáticos tras administración) y el índice de masa corporal, siendo mayor en pacientes con IMC más alto y menor en pacientes con IMC más bajo (5).

La vida media del factor IX es de 18-24hs, existiendo disponibles presentaciones de entre 250 y 4000UI por vial.

El cálculo de la dosis de factor IX a administrar se realiza en base a que, cada 1 UI/ kg de peso, se produce un aumento de 1UI/dL, debiendo ser la dosis de UI/Kg peso la misma del nivel requerido en UI/dL (4).



Descripción general de terapias autorizadas y en investigación (cursiva) para tratar la hemofilia A o B con o sin inhibidores. Factor terapias de reemplazo (verde), terapias genéticas o celulares (rojo), terapias sustitutivas (púrpura) y terapias rebalanceadoras (azul). Extraído de Croteau SE, Wang M, Wheeler AP. 2021 clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. Am J Hematol. 2021; 96: 128-144.

Descripción general de terapias autorizadas y en investigación (cursiva) para tratar la hemofilia A o B con o sin inhibidores. Factor terapias de reemplazo (verde), terapias genéticas o celulares (rojo), terapias sustitutivas (púrpura) y terapias rebalanceadoras (azul). Extraído de Croteau SE, Wang M, Wheeler AP. 2021 clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. Am J Hematol. 2021; 96: 128-144.

FACTORES RECOMBINANTES (VME Y VMP)

El arribo a la tecnología recombinante se da por la necesidad de volver a los concentrados de factores biológicamente más seguros, producidos a través de cultivos celulares animales a los que se les introduce el gen humano del factor de interés (FVIII o FIX), aislándose luego y pasando por procesos de purificación e inactivación viral.

Se los clasifica según su vida media en concentrados de vida media estándar (VME) y de vida media prolongada (VMP). La ISTH fija criterios para considerar un producto de VMP. Estos criterios establecen que:

- Debe haberse utilizado tecnología para aumentar su t1/2.
- El área bajo la curva (AUC) debe estar por encima de 1,25.
- El ratio de t1/2 debe estar por encima de 1,3.

Para lograr la extensión de la vida media (VMP) se han utilizado tecnologías de fusión al Fc de la IgG1 y de pegilación, con adición de moléculas de polietilenglicol (PEG). En los productos rFVIII, se han obtenido extensiones de entre 1,4 y 1,6 veces la vida media respecto de la vida media estándar (hasta 19 hs), habiéndose conseguido extensiones mucho mayores en los concentrados de rFIX, de hasta 3 a 5 veces (3).

1- FACTOR VIII RECOMBINANTE (rFVIII)

Según se utilicen proteínas animales o humanas en sus procesos de purificación o estabilización, se los clasifica en primera, segunda, tercera y cuarta generación.

Los productos de primera generación utilizaron derivados de proteínas animales en el medio de cultivo celular y albúmina humana en la formulación. Dada esta característica y la persistencia de riesgo a la exposición a agentes transmisibles, se desarrollan los de segunda generación, que pasaron a utilizar como estabilizantes sustancias no proteicas en vez de albúmina. En los de tercera generación, no se utilizaron proteínas ni animales ni humanas para el cultivo o la purificación. Con los productos de segunda generación se asoció un riesgo incrementado de desarrollo de inhibidores de factor VIII en comparación con los de tercera. Pero si bien estos últimos lograron cumplir con la seguridad en cuanto a transmisión de agentes y riesgo de desarrollo de inhibidores, sus vidas medias aún eran cortas (entre 8 y 12 hs), por lo que se continuó la búsqueda hacia productos que permitieran administraciones más espaciadas. Así llegamos a los de cuarta generación, con vidas medias más largas. El **simoctocog alfa** (Nuwiq®-Octapharma) es en la actualidad el único factor recombinante disponible en nuestro país. Este es un producto de cuarta generación, producido a partir de ADN recombinante de células embrionarias de riñón humano modificadas genéticamente. Durante su proceso de fabricación no se añadió ningún material derivado de seres humanos o animales (6). Como método de inactivación viral se utilizó solvente-detergente y nanofiltración.

Si bien el simoctocog presenta una farmacocinética mejorada, no cumple con los criterios de la ISTH para ser considerado de VMP. Ha sido de gran interés observar su inmunogenicidad en pacientes previamente no tratados (PUPs). En esta población, se encontró que un 16,2 % desarrollaron inhibidor con título alto, por debajo de lo encontrado en estudios previos en pacientes que recibieron pdFVIII, donde fue del 18,6% (7,8). En base a estos hallazgos se ha tomado el simoctocog como alternativa terapéutica atractiva para el inicio de tratamiento profiláctico en PUPs.

El **efmoroctocog alfa** (Elocta® Sobi) es un producto de cuarta generación de VMP, en el que se ha unido de forma covalente el rFVIII deplecionado del dominio B con un dominio Fc de inmunoglobulina humana IgG1. Esta unión con IgG permite su recirculación al interactuar con el receptor neonatal para Fc, aumentando su vida media en 1,5 veces y permitiendo su administración cada 3-5 días en régimen de profilaxis (9). Si bien no se ha observado una menor tasa de inhibidores asociados al efmorococog, sí se ha constatado en pacientes con

inhibidor sometidos a ITI el arribo a tolerancia inmune de forma más rápida (10). No contamos aún con este producto en nuestro país.

2- FACTOR IX RECOMBINANTE (rFIX)

La European Medicine Agency (EMA) tiene aprobados en la actualidad cinco rFIX, tres de los cuales tienen VMP, con $t_{1/2}$ 3 a 5 veces mayores que los productos no modificados. Estos productos aún no están disponibles en nuestro país, si bien en estos momentos se están realizando las gestiones de registro en el MSP para poder contar con dos de ellos.

El **albutrepenonacog alfa** (Idelvion® Behring) logra la extensión de la vida media a través de la fusión del rFIX con albúmina (que tiene una vida media de 20 días). Se administra por vía intravenosa. En población de mayores de 12 años, la administración de 1UI/kg aumenta en 1,3 UI/dl, con un rendimiento superior al de los de VME, permitiendo que la profilaxis llegue a ser hasta cada 10-14 días, o incluso mayor en mayores de 18 años.

El **nonacog beta** (Refixia®-Novo Nordisk) logra la extensión de su vida media a través de la pegilación (11). En régimen de profilaxis, puede indicarse a dosis de 40UI/kg por semana, si bien, dado su buen rendimiento, se recomienda una valoración del modelo farmacocinético paciente a paciente, viéndose en los estudios valores de 0,24UI/ml a las 168hs (12).

Sus VMP permiten profilaxis más eficaces con mejoras sustantivas en la calidad de vida (más aún cuando pensamos en población pediátrica), con reducciones de entre un 30 y un 50% del número de punciones en regímenes de profilaxis y tratamientos a demanda, así como la elevación de los niveles valle que se traduce en disminución de la tasa de sangrados anuales.

En pacientes con hemofilia B, no se dispone actualmente de suficiente evidencia para respaldar la recomendación preferencial de un producto sobre otro, considerando los diferentes procesos utilizados para prolongar la vida media, como la pegilación, la fusión con la Fc o con la albúmina. Aunque las diferencias marcadas en el perfil farmacocinético de los factores IX recombinantes de vida media extendida en comparación con otros son clínicamente relevantes, especialmente en el contexto de la profilaxis, parece que la eficacia hemostática en el tratamiento a demanda entre los distintos factores IX es similar (13).

MIMÉTICOS DE FACTOR VIII

EMICIZUMAB

El emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado IgG4 recombinante producido en células de ovario de hámster chino. Es biespecífico, reconociendo con un brazo el FIXa y con el otro el FX, logrando mimetizar la acción del FVIII (en pacientes con y sin inhibidores) y transformando FX en FXa. Presenta un perfil farmacocinético lineal con una vida media de 4 a 5 semanas (14). Este perfil farmacocinético permite su administración hasta cada 28 días

a dosis hemostáticas. Su extensa vida media se suma a que su vía de administración es subcutánea, volviendo mucho más amena la profilaxis por no requerirse la realización de una vía venosa, hecho más que trascendente en población pediátrica. No está indicado para manejo de episodios de sangrado agudo. Las particularidades que presenta en relación a los estudios de laboratorio serán abordadas en el capítulo de Laboratorio.

En cuatro ensayos diferentes de fase 3 (HAVEN 1 a HAVEN 4), en pacientes de diversas edades con hemofilia A, con y sin inhibidores, se observó una disminución significativa de las hemorragias en comparación con su tratamiento estándar con concentrados de factor, ya sea de forma intraindividual o versus un grupo control que continuó con tratamiento profiláctico o con concentrado de factor a demanda.

Los resultados de estos estudios mostraron como, luego de instalada la profilaxis con emicizumab, se produjeron reducciones estadística y clínicamente significativas en los ABR en todos los end point relacionados con el sangrado, independientemente de la edad, el estado del inhibidor del FVIII o el régimen de dosificación. En los cuatro estudios, el sangrado en las articulaciones objetivo disminuyó sustancialmente, y entre el 85,9% y el 94,1% de los participantes no tuvieron ningún sangrado en las articulaciones objetivo durante las 24 semanas, sugiriendo un mejor control de hemorragias y resolución de la morbilidad articular (15).

Los efectos secundarios más comunes son reacciones locales en el lugar de inyección, habiéndose observado en el 22% de los pacientes en el ensayo HAVEN 4. Se describió el desarrollo de anticuerpos anti-emicizumab en el 3,5% de los participantes de los ensayos HAVEN, habiendo sido transitorios en 7 pacientes, neutralizantes en 3 y en solo uno generó la pérdida de eficacia. En ningún caso se asoció a reacción anafiláctica local o sistémica (16). En el ensayo HAVEN 1, algunos pacientes desarrollaron una microangiopatía trombótica y otras trombosis luego de asociar CCPa a la profilaxis con emicizumab para el tratamiento de sangrados agudos. En estos pacientes se utilizó el CCPa a dosis de más de 100 UI/kg/día para control de sangrados durante más de 24 horas (17). Luego de estos eventos, se pasó a recomendar el uso de rFVIIa a la menor dosis necesaria para lograr hemostasis y, de no contarse con este, CCPa a la menor dosis posible, no habiéndose reportado nuevos casos de estas complicaciones una vez implementadas estas recomendaciones.

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) recomienda su uso para profilaxis en pacientes con Hemofilia A con y sin inhibidor y, en el caso de los pacientes sin inhibidor, fue aprobado su uso en pacientes con hemofilia A severa y moderada con fenotipo hemorrágico en todos los grupos etarios (3).

En Uruguay contamos con emicizumab desde el 2022, año en que se inició la profilaxis con este fármaco en casi la totalidad de pacientes con hemofilia A severa con y sin inhibidor < de 18 años, habiéndose constatado excelentes resul-

tados con franca disminución en la tasa de sangrados y mejoría en la calidad de vida. Características de los regímenes profilácticos usados serán abordadas en el capítulo de profilaxis.

REBALANCEADORES DE LA HEMOSTASIS

Son fármacos que restauran la hemostasis a través de la inhibición de los anticoagulantes naturales y no por el reemplazo del factor faltante o uso de bypasses.

Anti-TFPI

TFPI (tissue factor pathway inhibitor) es el principal regulador de la vía del factor tisular (vía extrínseca). El endotelio microvascular es la principal fuente de TFPI, donde está asociado con la superficie celular después de la secreción al regular la actividad catalítica del complejo FVIIa-FT e inhibir directamente al FXa. La inhibición del FVIIa se produce en etapas, siendo necesaria primero la unión de TFPI al FXa, para que luego el complejo TFPI-FXa se una al FVIIa-FT (18).

Los Anti -TFPI son anticuerpos monoclonales humanizados que bloquean la interacción entre el FXa y el TFPI, impidiendo la inhibición del FXa y facilitando la generación de trombina. Así, restauran la generación de trombina al mitigar el efecto del TFPI sobre el sistema de coagulación, reduciendo los niveles de TFPI y promoviendo su producción.

CONCIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal IgG4 específico del dominio Kunitz-2 del TFPI. Ha demostrado en múltiples estudios restaurar la generación de trombina, favoreciendo una acción procoagulante.

En los ensayos clínicos Explorer de fase III, se ha evaluado eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia A y B, con y sin inhibidor. En EXPLORER 7, se evaluaron pacientes con inhibidor y se vio que el 63% de los pacientes en profilaxis con concizumab, y solo el 10% de los que no recibieron profilaxis, tuvieron 0 sangrado en 24 semanas. Ocurrieron tres eventos tromboembólicos no fatales durante el desarrollo de este estudio, lo que llevó a una disminución de la dosis carga y mantenimiento, no presentándose, posterior a este ajuste, más eventos de este tipo. Este estudio concluyó que la profilaxis con concizumab era segura y eficaz en pacientes con hemofilia con inhibidor, cubriendo una necesidad insatisfecha en los pacientes con hemofilia B (19).

En EXPLORER 8, se evaluó una muestra de pacientes con hemofilia A y B sin inhibidor, comparando aquellos que recibieron profilaxis con concizumab con los que recibieron tratamiento a demanda y profilaxis estándar. Este ensayo arroja que la profilaxis con concizumab logra un descenso del ABR en pacientes con hemofilia A y B en comparación con la ausencia de profilaxis. En este estudio se concluyó que el concizumab es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de hemofilia sin inhibidor, aunque no se logró probar la superioridad del mismo en esta población, comparándolo con profilaxis standard (20).

Desde 2023 está aprobado su uso para profilaxis en pacientes con hemofilia B con inhibidor en Canadá.

ALN-AT3

FITUSIRAN

El ARN de interferencia (ARNi) es un mecanismo endógeno para la regulación génica postranscripcional. La ARNi terapéutica consiste en la introducción de ARN bicatenario en la célula (dúplex de ARN sintético), para la destrucción específica de una secuencia del ARNm endógeno, evitando su traducción e inhibiendo así la síntesis de proteínas (21, 22).

La antitrombina (AT) es la enzima anticoagulante clave del sistema hemostático. La AT activada por heparina inhibe la coagulación al neutralizar la trombina y FXa y, en menor medida, FIXa, FXIa, FXIIa y otros procoagulantes. Dada su capacidad para neutralizar múltiples objetivos, la AT no solo interfiere con la generación de trombina sino que también inhibe eficazmente la trombina una vez generada.

El fitusiran es un ARNi que disminuye la síntesis de la antitrombina en los hepatocitos al escindir y degradar ARNm de la antitrombina y reducir sus niveles. Al igual que los anti-TFPI, puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con hemofilia A o B, con y sin inhibidor y, como estos, ha presentado un mayor riesgo de trombosis, identificándose este aumento de riesgo cuando se lo asocia con factor (derivado plasmático o recombinante), agentes bypasseantes (ACCP o rFVII) o con niveles de antitrombina menores al 10% (23,24).

Los niveles normales de la AT están entre los 80 y 120 UI/dL y, cuando descienden a un 35-15% de la normalidad, dan como resultado niveles máximos de trombina, con un efecto hemostático similar al asociado con valores de FVIII del 20-40%. Su efecto farmacológico ocurre entre los 15 y 28 días después de la administración de la primera dosis (25).

Si bien la vida media del fitusiran es de 3 a 5 horas, niveles bajos persisten luego de la interrupción del tratamiento, con un paulatino aumento de AT de entre 10-15% mensual y el consiguiente descenso en la generación de trombina (26).

En estudios de fase I, se vio que la administración subcutánea de 50 y 80mg de fitusiran generaba un descenso de los niveles de AT entre un 70 y un 89% de los valores basales en pacientes con hemofilia A y B con y sin inhibidor (27).

En los estudio ATLAS de fase III, en pacientes con hemofilia A y B con inhibidor y sin inhibidor, se comparó la eficacia de profilaxis con fitusiran 80mg/mes vs profilaxis con factor/agentes bypasseantes, viéndose que, los que recibieron fitusiran, en un 63,1% no presentaron sangrados, siendo que solo un 16,9% de los que recibieron profilaxis con factor o bypasseantes tuvieron sangrado cero (28).

En relación a su seguridad y monitoreo, hay dos aspectos de gran interés: es el único tratamiento rebalanceador que tiene un agente de reversión específico disponible en forma de concentrados de AT recombinantes o derivados de plasma; y no presenta interferencia con los estudios de la coagulación estándar (29).

AGENTES BYPASSEANTES

Los agentes bypasseantes o de desvío (BPA) se utilizan para el tratamiento y la prevención de complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia A o B que presentan anticuerpos inhibidores del FVIII o del FIX, los cuales, generalmente, neutralizan la función de los factores de la coagulación infundidos. Estos agentes se basan en diferentes mecanismos de acción para lograr la hemostasia, circunvalando así la necesidad de reemplazar al FVIII o al FIX para el tratamiento y la prevención de hemorragias (3). Sin embargo, el uso de BPA tiene varias limitaciones, incluida una vida media corta, lo que significa que tienen una eficacia limitada como agentes profilácticos utilizados para la prevención de hemorragias. También requieren infusiones frecuentes, aumentan el riesgo de trombosis y tienen un coste elevado, lo que restringe el acceso (30).

FEIBA

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un derivado plasmático de factores de la coagulación que contiene factores II, VII, IX y X. Fue usado durante muchos años como tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia B; su uso fue dejado de lado en estos pacientes con la llegada del factor IX derivado plasmático.

El concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa-FEIBA) es también un derivado plasmático de factores de la coagulación pero contiene factores II, IX y X predominantemente activados. Contiene también niveles mínimos de factor VIII que pueden llegar a 0,1U/ 1U.

Si bien la indicación de FEIBA es la de control de sangrados en pacientes con hemofilia A o B con inhibidor, se ha visto que su administración mejora la generación de trombina en otros déficits de factores de la coagulación, a excepción del déficit de factor V (31).

Generalmente bien tolerado, se han descrito reacciones febriles, urticaria y broncoespasmos asociados a su administración en menos de un 0,04% (32).

Se han reportado reacciones anamnésicas asociadas a su administración en pacientes con hemofilia A con inhibidores, duplicando los valores previos hasta en un 21% de los pacientes estudiados (33). Este aumento de título no ha influido en la eficacia de FEIBA, y el título de inhibidor desciende durante las profilaxis a largo plazo con este producto (34).

Presenta, al igual que el rFVII, un riesgo aumentado de trombosis, principalmente encefálica y miocárdica, si bien son eventos raros y se han asociado al uso de dosis muy elevadas que exceden las recomendaciones (35).

Factor VIIa recombinante activado (rFVIIa)

El rFVIIa es un BPA que fomenta la coagulación mediante vías dependientes del FT e independientes del FT (por activación del FX en la superficie de plaquetas activadas). El rFVIIa se une al factor tisular para activar el FX y el FIX y permite que se reanude la cascada de la coagulación. La concentración basal de FVIIa es de 0,1 a 25nm, recomendándose dosis de 90ug/kg cada 2 o 3 hs (por su corta vida media), dosis que resulta ser suprafisiológica y aumenta unas 250 veces el valor basal. El FVII se encuentra en concentraciones mucho mayores que el FVIIa y compite con este por la unión con el FT. Las altas dosis de rFVIIa utilizadas para el manejo de sangrados logran competir con valores de FVII de 10nm. Por otra parte, una tasa suficiente de activación del FX podría generarse en la superficie de las plaquetas activadas por trombina con dosis altas de rFVIIa a través de una vía independiente de TF (36).

En el estudio FENOC, en el que se comparó la efectividad hemostática del FEIBA vs el rFVIIa para el manejo de sangrados articulares, se vio que esta era similar para ambos. Un estudio secundario demostró que una sola dosis de rFVIIa de 270ug/kg era más efectiva que 3 dosis de 90ug/kg (37).

Algunos pacientes no logran buena respuesta ni al FEIBA ni al rFVIIa. Por esto, el uso secuencial o combinado de FEIBA y rFVIIa se plantea como un enfoque para las hemorragias que son refractarias a cualquiera de los dos agentes por separado (38).

OTROS FÁRMACOS (DESMOPRESINA, ÁCIDO TRANEXÁMICO)

Desmopresina

La desmopresina (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, también conocida como DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que incrementa las concentraciones plasmáticas de FVIII y FVW. La DDAVP puede ser el tratamiento preferido para pacientes con hemofilia A leve o moderada cuando el FVIII puede elevarse a un nivel terapéutico adecuado, porque evita el costo y los posibles peligros del uso de concentrados de FVIII, entre ellos el riesgo de aparición de inhibidores del FVIII.

Hay diferencias considerables en la respuesta individual de los pacientes a la DDAVP, por lo que debe realizarse una prueba de respuesta a la desmopresina para valorar el grado de respuesta previsible. La decisión de su uso debe basarse tanto en la actividad inicial del FVIII del paciente, como en el incremento logrado y en la duración del tratamiento requerido.

Es particularmente útil en el tratamiento y prevención de hemorragias en portadoras de la hemofilia A. Su uso durante el embarazo no está autorizado, pero

se ha utilizado con precaución en portadoras embarazadas durante el parto y el alumbramiento. Su uso debería evitarse en caso de preeclampsia y eclampsia debido a los ya elevados niveles de FVW.

Si bien la DDAVP puede administrarse por vía subcutánea, se administra principalmente por vía intravenosa o como aerosol nasal. En la actualidad, en nuestro país contamos con dos presentaciones que pueden ser usadas en pacientes para prevención de sangrados: ampollas de 4 µg/mL para uso intravenoso; ampollas de 15 µg/mL para uso intravenoso y subcutáneo. Es de esperarse que una sola dosis de 0.3 µg/kg de peso corporal, ya sea por vía intravenosa o subcutánea, incremente la concentración de FVIII de 3 a 6 veces. La respuesta máxima se observa aproximadamente 60 minutos después de su administración intravenosa o 90 a 120 minutos luego de su administración subcutánea. A los niños, generalmente, no debería administrarse DDAVP más de una vez por día; en adultos bajo estrecha supervisión podría considerarse una dosis dos veces al día. Con dosis subsecuentes, la respuesta terapéutica se reduce (taquifilaxia) y el riesgo de complicaciones se incrementa; por ende, en general, la DDAVP no debería usarse durante más de tres días consecutivos. La infusión rápida de la DDAVP puede generar taquicardia, enrojecimiento, temblor y molestia abdominal. Por ser un agente antidiurético, su infusión puede asociar retención de agua, hiponatremia e incluso convulsiones en pacientes que reciben grandes cantidades de líquidos hipotónicos intravenosos u orales, por lo que se requiere la restricción de líquidos durante el tratamiento con DDAVP. Esto es particularmente importante en el contexto del tratamiento de episodios hemorrágicos menores en el hogar y el tratamiento perioperatorio, cuando se utilizan grandes cantidades de infusiones; debería instruirse a pacientes/cuidadores para que restrinjan los líquidos después del uso de DDAVP.

La DDAVP debería utilizarse con precaución en niños pequeños y está contraindicada en niños menores de dos años. En el caso de pacientes pediátricos hospitalizados (es decir, pacientes en postoperatorio), deberían evitarse los líquidos hipotónicos intravenosos, y el consumo total de líquidos debería reducirse al 75% de los requisitos de mantenimiento durante las 24 horas siguientes al uso de DDAVP. Deberían medirse la osmolaridad plasmática y los niveles de sodio antes y después del uso de DDAVP en niños pequeños, particularmente si se utiliza más de una dosis en un periodo de 24 horas. La hiponatremia es poco común en la mayoría de los adultos que reciben tratamiento con DDAVP. No obstante, es común observar hipotensión tanto en niños como en adultos, y los niños menores de dos años corren un mayor riesgo de convulsiones secundarias o edema cerebral causado por retención de agua/hiponatremia. Otros efectos secundarios de la DDAVP son dolor de cabeza, enrojecimiento, cansancio y taquicardia. Dado el efecto vasoactivo de la DDAVP, debería tenerse precaución si se utiliza en pacientes con hipertensión que no está completamente controlada con terapia. Estos efectos secundarios pueden presentarse con mayor frecuencia después de la administración intravenosa. Se han reportado casos de trombosis (incluyendo infarto al miocardio) después de la infusión de DDAVP.

Debería usarse con precaución en pacientes con historial o riesgo de enfermedad cardiovascular (3).

Ácido tranexámico

Es un agente antifibrinolítico que inhibe de manera competitiva la activación del plasminógeno en plasmina al estabilizar el coágulo, siendo útil como terapia complementaria para algunos tipos de hemorragias en pacientes con hemofilia. Es útil para el manejo de hemorragias superficiales en tejidos blandos y mucosas (por ejemplo, hemorragia oral, epistaxis y menorragia).

Es muy útil en caso de cirugías dentales y puede usarse para controlar hemorragias orales relacionadas con la erupción o la pérdida de dientes, pudiéndose recetar durante siete días después de extracciones dentales, a fin de prevenir hemorragias postoperatorias. Puede triturarse una tableta y disolverse en agua limpia para su uso tópico en lesiones hemorrágicas de las mucosas.

El ácido tranexámico generalmente se administra como tabletas orales (25 mg/kg/dosis), 3-4 veces al día. También puede administrarse por infusión intravenosa (10 mg/kg/dosis) 2-3 veces al día. Debe infundirse lentamente, ya que una inyección rápida podría resultar en mareo e hipotensión. Puede administrarse solo o junto con dosis habituales de concentrados de factor, inclusive BPA, tales como CCPa y rFVIIa, pero está contraindicado en pacientes con hemofilia B que reciben CCP, ya que incrementa el riesgo de tromboembolismo.

Como efectos secundarios a su administración, se describen molestias digestivas (náuseas, vómitos o diarreas) que, si bien no son frecuentes, pueden manejarse con disminución de la dosis. De existir insuficiencia renal debe bajarse la dosis a administrar, dado que tiene excreción renal.

Está contraindicado para el tratamiento de hematuria, ya que su uso podría impedir la disolución de coágulos en el uréter, generando una uropatía obstructiva grave y una posible pérdida permanente de la función renal, así como en casos de cirugía torácica, en los que podría dar lugar a la aparición de hematomas insolubles (3).

HEMOCOMPONENTES

Crioprecipitados

Es el concentrado insoluble de proteínas plasmáticas de alto peso molecular que se precipita cuando el plasma congelado se descongela lentamente a temperaturas de 1-60°C. Contiene alrededor de 3-10 UI/mL de FVIII, FVW, fibrinógeno y FXIII, pero no FIX ni FXI. El sobrenadante resultante se conoce como plasma sin crioprecipitado y contiene otros factores de coagulación, tales como factores VII, IX, X y XI (4). No se recomienda su uso, ya que se cuenta con factores de la coagulación comerciales con métodos de inactivación viral para el tratamiento específico del déficit.

Plasma fresco congelado

Puede ser usado como tratamiento de varios déficits de la coagulación, dado que contiene todos los factores de la coagulación, siempre y cuando no se cuente con el factor comercial para tratar el déficit específico del paciente.

Cada ml de PFC contiene 1 unidad de actividad de factor, siendo difícil lograr concentraciones de FVIII mayores a 30 UI/dl solo con PFC. Es difícil lograr concentraciones de FIX por arriba de 25 UI/dl. Una dosis inicial de PFC de 15–20 ml/kg es aceptable (3).

Ni los Crioprecipitados ni el PFC son tratamientos de elección en la actualidad, si bien la WFH entiende que, en ciertas condiciones, aún pueden llegar a ser una opción terapéutica.

TERAPIA GÉNICA

La terapia génica es la introducción directa de material genético en una célula diana, buscando modular la expresión de alguna proteína alterada, con el objetivo de revertir el trastorno que su alteración produce. Para introducir este material genético se utiliza un vector que ha sido modificado para perder su capacidad replicativa. Administrado el vector por vía periférica, este llega a la célula diana y se introduce en el material genético.

En nuestro país, dada la disponibilidad accesible de los concentrados comerciales de factores de coagulación, no se debe utilizar, a excepción de situaciones clínicas de extrema urgencia. En tales casos críticos, se evita exponer a los pacientes con hemofilia a la transfusión de hemocomponentes, lo cual se considera poco justificado.

En la hemofilia, los vectores usados son virus adeno-asociados (AAV). Los Virus adenoasociados recombinantes (rAAV) no tienen la capacidad de integrarse al genoma y persisten externos a este como episomas, reduciendo el riesgo de efectos oncogénicos.

Ciertas características de la hemofilia la vuelven una patología ideal para la terapia génica: es monogénica, por lo que se podría aportar una copia funcional del gen F8 o F9; pequeñas mejoras en los niveles de factor pueden generar grandes cambios clínicos, modificando el fenotipo hemorrágico; finalmente, puede evaluarse su eficacia con facilidad midiendo los niveles circulantes de factor.

En el año 2022, se aprobaron por parte de las agencias reguladoras las dos primeras terapias génicas, una para tratamiento de hemofilia A (Valoctocogene roxaparvovec) y otra para la hemofilia B (Etranacogene dezaparvovec) (39).

Conclusiones

En conclusión, el tratamiento de la hemofilia ha experimentado una notable evolución a lo largo del tiempo, adaptándose continuamente a las necesidades y desafíos de esta enfermedad hereditaria. Desde los primeros avances con el

desarrollo del crioprecipitado en 1964 hasta los más recientes progresos en terapia génica, se han implementado diversas estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad, los tratamientos disponibles se pueden clasificar en dos categorías principales: aquellos que buscan reemplazar funcionalmente la molécula del factor y aquellos que no lo hacen. Los primeros incluyen concentrados de factor de origen plasmático, factor de origen recombinante y miméticos del factor VIII, mientras que los segundos abarcan rebalanceadores de la hemostasia y terapia génica.

Los concentrados de factor, tanto de origen plasmático como recombinante, han sido fundamentales en el tratamiento de la hemofilia al permitir una administración descentralizada y domiciliaria. Además, el desarrollo de concentrados de vida media prolongada ha mejorado significativamente la eficacia de la profilaxis y la calidad de vida de los pacientes.

Entre los tratamientos recombinantes, tanto el factor VIII recombinante (rFVIII) como el factor IX recombinante (rFIX) han demostrado ser opciones efectivas, especialmente con la disponibilidad de productos de vida media prolongada que permiten una administración menos frecuente.

El emicizumab, un mimético del factor VIII, ha emergido como una opción terapéutica importante, demostrando reducir significativamente las hemorragias en pacientes con hemofilia A, incluso en aquellos con inhibidores. Su administración subcutánea y su larga vida media han mejorado la comodidad y la adherencia al tratamiento.

Además, los rebalanceadores de la hemostasia, como el concizumab, han mostrado eficacia en la restauración de la generación de trombina en pacientes con hemofilia, ofreciendo una alternativa terapéutica valiosa, especialmente en aquellos con inhibidores.

Finalmente, la terapia génica representa una opción prometedora, con la posibilidad de ofrecer una cura potencial para la enfermedad al introducir material genético funcional en las células diana.

Bibliografía

1. Cromwell C, Aledort LM. Historia de la Hemofilia. Problemas Actuales y Futuros en la Atención a Pacientes con Hemofilia. En: Rodríguez Merchan C, Valentino L, editores. John Wiley and Sons Ltda. Sussex UK. 2011. p. 3-5.
2. Ingram G. The history of haemophilia. J Clin Pathol. 1976 Jun;29(6):469-79. doi: 10.1136/jcp.29.6.469. PMID: 780375; PMCID: PMC476103.

3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
4. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(11):815-832.
5. Tiede A, Cid AR, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2020;120(2):277-288.
6. Swiech K, Picanço-Castro V, Covas DT. Production of recombinant coagulation factors: Are humans the best host cells? *Bioengineered*. 2017 Sep 3;8(5):462-70.
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2054-64.
8. Liesner RJ, Abraham A, Altisent C, et al. Simoctocog Alfa (Nuwiq) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: Final Results of the NuProtect Study. *Thromb Haemost*. 2021 Nov;121(11):1400-8.
9. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al.; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317-25.
10. Malec L, Van Damme A, Chan AKC, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for first-time immune tolerance induction: final results of the verl-TI-8 study. *Blood*. 2023 Apr 20;141(16):1982-9.
11. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al.; Pharmacokinetic (PK) Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group (the IPSG). Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 2;117(6):1023-30.
12. Ficha técnica autorizada de Refixia® (nonacog beta pegol). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171193001/FT_11711930_01.html [Acceso: 10 Febrero 2020].
13. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *J Clin Med*. 2017;6:39-5.
14. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016;127:1633-1641. doi:10.1182/blood-2015-06-650226.

15. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021 Apr 22;137(16):2231-2242. doi: 10.1182/blood.2020009217. Erratum in: *Blood*. 2023 Oct 12;142(15):1329.
16. Paz-Priel I, Chang T, Schmitt C, et al. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood*. 2018;132 (Supplement 1):633.
17. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377: 809-18.
18. Wood JP, Ellery PE, Maroney SA, Mast AE. Biology of tissue factor pathway inhibitor. *Blood*. 2014 May 8; 123(19):2934-43. doi: 10.1182/blood-2013-11-512764.
19. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2023 Aug 31;389(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2216455.
20. Astermark J, Apte S, Lyu CJ, et al. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia A or B without Inhibitors: 56-Week Cut-Off Results of the Phase 3 explorer8 Study. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 2609. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-173118>.
21. Imai E, Isaka Y, Takabatake Y. Prospects for Gene Therapy. En: Wilcox CS, editor. *Therapy in Nephrology & Hypertension*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008. Ch.47, p. 557-564.
22. Hu B, Weng Y, Xia XH, Liang XJ, Huang Y. Clinical advances of siRNA therapeutics. *J Gene Med*. 2019; 21:e3097.
23. Pipe S, Ragni MV, Negrier C, et al. Fitusiran, an RNAi therapeutic targeting antithrombin to restore hemostatic balance in patients with hemophilia A or B with or without inhibitors: management of acute bleeding events. *Blood*. 2019; 134:1138.
24. Negrier C, Pasi KJ, Ragni M, et al. Fitusiran, an siRNA therapeutic targeting antithrombin for the treatment of haemophilia: proposed revisions to dose and regimen as a risk mitigation for vascular thrombosis. 2021. Abstract presented at The European Association for Haemophilia and Allied Disorders Virtual Meeting.
25. Kaddi C, Tao M, Leiser R, et al. Development of a quantitative systems pharmacology model to explore hemostatic equivalency of antithrombin lowering. *Blood*. 2022; 140:5606-7.

26. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost.* 2021; 19:1436-46.
27. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med.* 2017; 377:819-28.
28. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, et al. A phase 3 study (ATLAS-PPX) to evaluate efficacy and safety of fitusiran, an siRNA therapeutic, in people with haemophilia A or B who have switched from prior factor or bypassing agent prophylaxis. *Res Pract Thromb Hemost.* 2022; 6:e12787.
29. Wang S, Kattula S, Ismail A, et al. Reducing Antithrombin in plasma to levels observed in fitusiran treated patients does not interfere with coagulation assays. *Blood.* 2020; 136:10.
30. Young G, Lenting PJ, Croteau SE, et al. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 May 16;7(4):100179.
31. Turecek PL, Váradi K, Keil B, et al. Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:16-22.
32. Dimichele D, Negrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia.* 2006; 12:352-62.
33. Kasper CK. Effect of prothrombin complex concentrates on factor VIII inhibitor levels. *Blood.* 1979; 54:1358-68.
34. Hilgartner MW, Makiperna A, Dimichele DM. Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia.* 2003; 9:261-8.
35. Ehrlich H, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII bypass activity (FEIBA):10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia.* 2002; 8:83-9.
36. Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol.* 2017 Dec;8(12):345-352. doi: 10.1177/2040620717737701. Epub 2017 Nov 3.
37. Astermark J, Donfi eld SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007; 109:546-51.

38. Key NS, Christie B, Henderson N, et al. Possible synergy between recombinant factor VIIa and prothrombin complex concentrate in hemophilia therapy. *Thromb Haemost.* 2002; 88:60-5.
39. Subramanian N. Advances and challenges with gene therapy for Haemophilia. *The British Student Doctor.* 2023;7(1):14-22.



Capítulo 5

Nuevo paradigma hemofilia y mujer

Dra. María Laura Fraga¹, Dra. Marianella Inguanzo², Dra. Estela Citrin.³

RESUMEN

En este capítulo buscamos abordar el cambio de paradigma en mujeres y niñas con hemofilia; esto implica un reconocimiento más profundo de su papel en la transmisión y expresión de la enfermedad. Se destaca la importancia y los beneficios de la atención médica integral dentro de un centro de referencia formado por un equipo multidisciplinario para acompañarlas en todas las etapas de la vida.

-
- 1 Dra. Médica Hemoterapeuta Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.*
 - 2 Médico del Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Master Universitario en Medicina Transfusional y Terapias Celulares avanzadas. UAB.*
 - 3 Dra. Ginecóloga Diplomada en Medicina Sexual Fellow of the European Committee of Sexual Medicine (FECSM) Máster en Anticoncepción, Salud Sexual y Reproductiva para Iberoamérica (Universidad de Alcalá) Máster en Sexología Clínica y Terapia de Pareja – Instituto Andaluz de Sexología y Psicología Diplomado Superior en Educación Integral de la Sexualidad – Flacso Argentina.*

Se busca mayor conciencia sobre los desafíos específicos que enfrentan las mujeres portadoras, impulsando la investigación y terapias adaptadas para mejorar la calidad de vida.

1. INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario recesivo ligado al cromosoma X, caracterizado por una deficiencia del factor de la coagulación VIII (FVIII) en la hemofilia A (HA) o FIX en la hemofilia B (HB). Las portadoras de hemofilia son mujeres heterocigotas con mutaciones en los genes HA o HB, presentando niveles normales o bajos de FVIII y FIX, y manifestaciones clínicas heterogéneas (1).

En las mujeres, los niveles de FVIII y FIX están determinados por el proceso de lionización. Esta provoca la inactivación aleatoria del cromosoma X en cada célula; ocurre durante la vida embrionaria. Los niveles de factor VIII y IX pueden variar desde niveles considerados normales hasta niveles bajos como con los de un paciente con hemofilia severa. Esta variación en los niveles del factor se debe al proceso de lionización o a presentar un segundo defecto de la coagulación, como una variante genética del factor von Willebrand (FVW) o un trastorno plaquetario congénito, alelos defectuosos homocigotos o heterocigotos combinados de los genes del F8 o F9, o lionización extrema.

Por lo tanto, las portadoras de HA o HB tienen un cromosoma X no mutado y se espera que tengan alrededor del 50% de nivel de actividad de FVIII o FIX, lo cual es suficiente para una hemostasia normal. Sin embargo, las portadoras de hemofilia pueden tener una tendencia considerable al sangrado, incluso con niveles de factor de coagulación ligeramente reducidos entre 0,40 y 0,60 UI/mL (1,2,3).

Actualmente se sabe que muchas portadoras presentan sangrados; por tal motivo se propone una nueva denominación para ellas, que jerarquiza la importancia de su correcto estudio, de modo de poder implementar una intervención profiláctica y terapéutica (1,2). Se estima que por cada hombre con hemofilia, entre 3 y 5 mujeres son portadoras de la enfermedad (1,4).

Aproximadamente una de cada 5 mujeres que consultan por hemorragia menstrual abundante tienen un trastorno hemorrágico subyacente. Sin embargo, el subdiagnóstico de los trastornos hemorrágicos sigue siendo muy común, con un retraso en el diagnóstico de 8 a 16 años en mujeres y niñas (4).

La identificación de portadoras de hemofilia es inadecuada, con pruebas genéticas retrasadas, mientras que el 31% de las mujeres desconocen su condición de portadoras en el momento del parto, a pesar de tener antecedentes familiares conocidos (4).

Las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos siguen estando infratratadas, y los métodos de tratamiento periparto actuales no consiguen reducir el riesgo de hemorragia postparto (4).

Las portadoras de hemofilia tienen más hemorragias espontáneas, un mayor riesgo de hemorragias prolongadas después de cirugías, de extracciones dentarias, amigdalectomía y hemorragia menstrual abundante, hasta hemartrosis. Además de la salud física, los trastornos hemorrágicos pueden influir negativamente en las actividades sociales, en las relaciones sexuales y afectar en la decisión de tener hijos (4).

Por lo tanto, el equipo de salud debe estar preparado para el seguimiento de dichas pacientes, comprender los mecanismos de herencia y regulación de los niveles de factores de coagulación con la intención de evitar complicaciones hemorrágicas innecesarias, poder realizar un consejo genético y una planificación familiar adecuada (4).

2. IMPORTANCIA DEL TEMA

Es necesario promover un enfoque **centralizado, multidisciplinario** (para lograr captación precoz), **integral y centrado en la familia**, para apoyar y gestionar los trastornos hemorrágicos hereditarios durante todas las etapas de la vida, implementando principios de atención prácticos y enfatizando **el acceso equitativo** a la **calidad de atención para todas las personas independientemente del género**.

3. Principios europeos

Principios	Acciones de implementación
1- Acceso equitativo y calidad de la atención para todas las personas con trastornos hemorrágicos, independientemente del sexo.	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurar el acceso a la atención de los síntomas hemorrágicos específicos de la mujer y de los síntomas generales. • Atención multidisciplinaria tratamiento y asesoramiento adecuado.
2-Diagnóstico oportuno y preciso de los trastornos hemorrágicos en mujeres y niñas.	<p>Agilizar la derivación de pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Educación de la población y del personal sanitario sobre los patrones de sangrado normales y patológicos. • Fundamentalmente dirigida a pediatras, médicos de familia, ginecólogos, endocrinólogos, dentistas, • Vías y criterios claros para la derivación de pacientes. <p>Evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participación de expertos en la realización de las pruebas de hemostasia e interpretación. • Uso de herramientas de evaluación del sangrado (BAT) estandarizadas para clasificar el fenotipo hemorrágico. <p>Los HTC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfoque sistemático para la identificación y las pruebas de las mujeres portadoras. • Registro de WGBD portadoras de hemofilia.
3-Concientización sobre los retos adicionales a los que se enfrentan las WGBD a lo largo de la vida.	<ul style="list-style-type: none"> • Educación WGBD y HCP. • Apoyo psicológico para afrontar los síntomas de la hemorragia. • Optimizar la calidad de vida, la participación en el trabajo/colegio y el deporte, así como el funcionamiento sexual y reproductivo. <p>Gestión médica mejorada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empoderamiento de las WGBD. • Autogestión más eficaz. • Planes de tratamiento individualizados. • Evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.
4- Prestación de una atención integral con un enfoque centrado en la familia.	<ul style="list-style-type: none"> • Cada contacto con la paciente es una oportunidad para identificar otros miembros de la familia/portadoras afectados. • Proporcionar un enfoque educativo centrado en la familia. • Transición fluida de la atención: de los servicios para adolescentes a los servicios para adultos.
5- Inclusión de un obstetra y un ginecólogo especializado en el equipo multidisciplinario.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejor comunicación: entre los profesionales de la salud y con las WGBD. • Planes de gestión multidisciplinarios, directrices clínicas. • Planes de atención individualizados y centrados en la paciente.

Principios	Acciones de implementación
<p>6- Educación de las WGBD y de sus familias en relación con el ciclo menstrual y su manejo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Programas de educación apoyados por las asociaciones de pacientes y por las instituciones médicas, adaptados localmente por los HTC/CCC. • Información escrita adecuada a la edad y culturalmente sensible. • Ayuda para la autoevaluación y gestión. • Estrategias planificadas sobre la prevención y el acceso inmediato a la atención de las hemorragias anormales.
<p>7- Reconocimiento precoz y tratamiento óptimo de las hemorragias menstruales abundantes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Concientización sobre el aumento de riesgo de hemorragia menstrual abundante (HMB) en la menarquía y en la peri menopausia. • Evaluación periódica y estandarizada de la pérdida de sangre menstrual (gráfico pictórico de evaluación de sangrado o PBAC y de los niveles de hierro). • Protocolos claros para el diagnóstico y el tratamiento HMB que proporcionen tratamiento personalizado.
<p>8- Asesoramiento previo a la concepción y acceso a diagnóstico prenatal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asesoramiento exhaustivo y oportuno de la preconcepción. • Opciones de diagnóstico prenatal disponibles y seguridad discutida.
<p>9- Provisión de un plan de gestión integral centrado en la paciente durante todo el embarazo y el post parto.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Planes claros de parto y protocolos de manejo. • Implicación de la paciente y su pareja. • Evaluación del metabolismo del hierro y de los factores de la coagulación. • Conciencia /anticipación /educación sobre la hemorragia post parto primaria y secundaria. • Anticiparse a los riesgos de hemorragia neonatal.
<p>10- Involucramiento de las WGBD en los registros de investigación clínica y de innovación.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas de resultados uniformes definidas internacionalmente. • Registro de las WGBD y de los resultados específicos de las mujeres en base de datos. • Farmacovigilancia y desarrollo de fármacos específicos para los problemas hemorrágicos de las WGBD. • Implicación activa de las mujeres y las niñas en el objetivo y el diseño de los estudios.

Tabla 1- Resumen de las acciones sugeridas para la implementación de cada principio de atención (3). BAT; herramienta de evaluación del sangrado, GP : médico de familia; HC, portadora de hemofilia; HCP, proveedor de atención médica; HMB, hemorragia menstrual abundante, HTC/CCC, centro de tratamiento de hemofilia, PBAC gráfico pictórico de evaluación de hemorragias; PO, organización de pacientes; PoC, principios de atención; PHH, hemorragia post parto; QoL, calidad de vida; WGBD, mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos. Haemophilia. 2021; 27:837- 847 (3).

En 2021, la EAHAD (Asociación Europea de Hemofilia y Trastornos Afines) publicó un artículo con los diez principios europeos para la atención de mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos hereditarios, con el fin de optimizar el diagnóstico, la atención y la gestión de las mujeres portadoras de hemofilia u otras coagulopatías. Se realizó por consenso de expertos con experiencia en el manejo de mujeres con enfermedades hemorrágicas, junto con el consenso de sociedades médicas no europeas (ver tabla 1) (3). Estos principios fueron ordenados en base a las diferentes etapas de la mujer y a las necesidades cada una de estas (lactancia, infancia, adolescencia, preconcepción, embarazo, parto, edad adulta/media/tardía, menopausia), ya que en ningún momento la mujer deja de ser portadora (ver tabla 1 y figura 1) (3).

									
Etapa de la vida	Lactancia/Infancia	Adolescencia	Jóvenes	(Pre) Concepción	Embarazo	Parto	Lactancia	Edad adulta media/tardía	Menopausia
Necesidades educativas	Dosificación de los niveles de factor de coagulación. Síntomas de hemorragia. Introducir equipo multidisciplinario.	Ciclo menstrual normal. Educación sexual. Síntomas de ID(A). Pruebas genéticas.	PBAC. HMB. Sangrado de la ovulación. Supresión hormonal. Herencia.	Asesoramiento genético. Opciones que incluyen PGD. Perspectivas actuales de tratamiento.	PND. Plan de entrega del equipo multidisciplinario.	PHH. Primaria. Secundaria. Síntomas de ID(A).	Uso seguro del ácido tranexámico. Anticoncepción/supresión hormonal.	PBAC. HMB. Opciones de tratamiento en función de las opciones de fertilidad.	Supresión hormonal. Asesoramiento de los ginecólogos.

Figura 1: Necesidades educativas. Abreviaturas: WGBD, mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos hereditarios; HMB, sangrado menstrual abundante; PBAC, gráfico pictórico de evaluación de hemorragias; PND, diagnóstico prenatal; DGP, diagnóstico genético perimplantacional; MD(T), equipo multidisciplinario; ID(A), deficiencia del hierro (anemia); PHH,

4. DEFINICIÓN DE PORTADORAS Y PATRÓN DE HERENCIA

Definición de portadoras

Las portadoras son mujeres que poseen un cromosoma X con un gen alterado (F8 o F9) y un cromosoma X normal; pueden producir el factor VIII o IX pero a veces con niveles inferiores a los normales. Por el tipo de herencia ligada al cromosoma X, hay portadoras obligadas y probables; es importante conocer el árbol genealógico de los pacientes para saber reconocerlas (5).

En la descendencia de un varón con hemofilia, todas sus hijas resultaran portadoras (obligadas) ya que heredan el cromosoma X ligado al gen afectado, mientras que los hijos varones resultaron todos no afectados por heredar el cromosoma Y (ver figura 2).

Por otro lado, en la descendencia de una mujer portadora de la variante patológica familiar y un varón sin hemofilia, cualquier hija mujer o varón tendrá una

probabilidad del 50% de heredar el cromosoma X afectado, resultando en una mujer portadora o varón con hemofilia (5). (Ver figura 2).

Una mujer portadora de hemofilia tendrá en cada embarazo un riesgo del 25 % de concebir un hijo varón afecto (hemofílico), otro 25 % de tener una hija afectada (portadora) y el 50 % de probabilidades de tener un hijo o hija no afectados. Aunque es prácticamente anecdótico, una mujer puede ser "hemofílica" si su padre padece hemofilia y su madre es portadora (5,6).

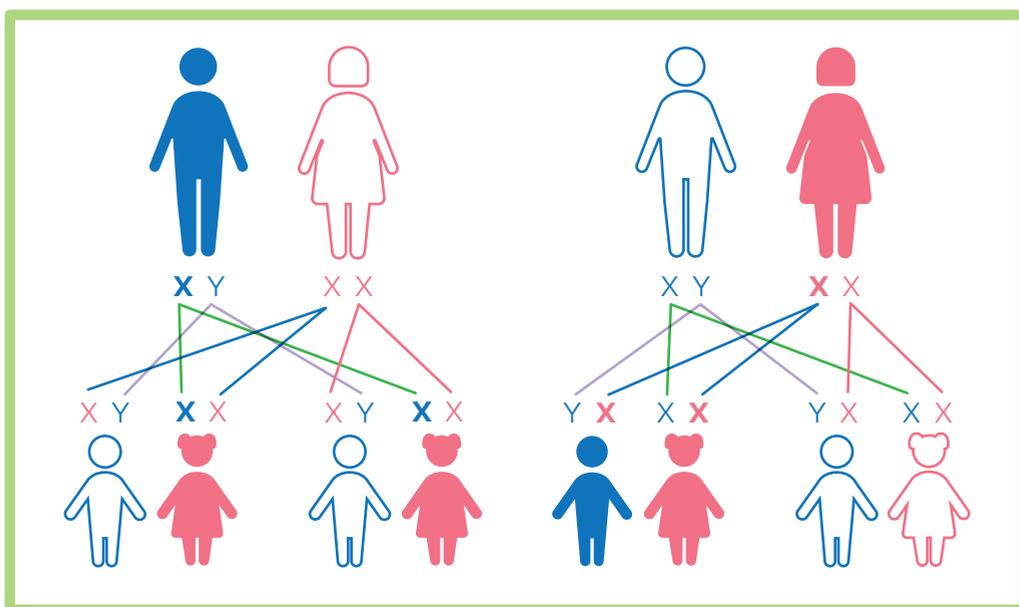


Figura2: Herencia de la hemofilia. Hemofilia, Federación Mundial de mujeres y niñas con Hemofilia; 2021 (7).

Aproximadamente en un 30 % de los nuevos diagnósticos de varones con hemofilia no existen antecedentes familiares. Se denominan esporádicos y constituyen un grupo de especial interés diagnóstico por la trascendencia de realizar un consejo genético adecuado. En la mayoría de estos casos esporádicos, la mujer es portadora silente (sin varones afectados previos) (5). En estos casos, el origen de la hemofilia está en la línea germinal:

Mosaicismo en la línea germinal paterna: mujer portadora que desconoce su estado de portadora, la mutación se produce sólo en el gameto del padre (no afectado, ni con antecedentes familiares) (1,5).

Mosaicismo en la línea germinal materna: la mutación de novo ocurre en el óvulo de una mujer no portadora, dando origen a un paciente con hemofilia. El riesgo residual de recurrencia en estos últimos casos se sitúa en el 10 %, por lo que se recomienda siempre ofrecer un diagnóstico prenatal en futuros embarazos (1,5).

Según la relación de parentesco familiar, podemos clasificar a las mujeres en relación con la hemofilia como:

Portadoras obligadas: mujeres que son portadoras con seguridad sin necesidad de realizar estudio genético confirmatorio en ellas. Conociendo la alteración genética inductora de la hemofilia en el varón afecto, podemos inferir la alteración genética de la paciente. Este grupo lo forman (5,8):

- Las hijas de un varón afecto de hemofilia.
- Las mujeres con más de un hijo hemofílico, excepto por embarazo gemelar.
- Las mujeres con un hijo hemofílico y antecedentes de otros varones hemofílicos por vía materna, como hermanos, tíos, etc.
- Cualquier madre biológica de dos o más menores con hemofilia

Portadoras potenciales: son aquellas mujeres que pueden ser portadoras de hemofilia por historia familiar y en las que no se cumplen los anteriores criterios (5,8).

En ellas, el diagnóstico de certeza vendrá dado por la identificación de la alteración genética de los hemofílicos afectos de su familia. En este grupo se encuadran:

- Las mujeres con un solo hijo hemofílico y sin antecedentes familiares.
- Todas las hijas de una mujer portadora obligada.
- Todas las mujeres con antecedentes familiares de hemofilia por vía materna.

El término portadora puede dificultar el diagnóstico, la atención clínica y la investigación; por este motivo la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) propuso recientemente una nueva denominación.

Tiene en cuenta el historial de hemorragias personales, y el nivel plasmático inicial de FVIII/IX (9).

Distingue cinco categorías de portadoras de hemofilia (PH); mujeres /niñas con hemofilia leve (FVIII/FIX >5% <40%), moderada (1-5%), severa (<1%).

Portadora sintomática: teniendo niveles superiores al 40%, presenta tendencia hemorrágica (9).

Portadora Asintomáticas (FVIII/FIX > igual 40%, sin clínica hemorrágica.

Esta nueva nomenclatura tiene como objetivo mejorar el diagnóstico y la atención clínica así como aplicar terminologías uniformes para la investigación. (Figura 3).

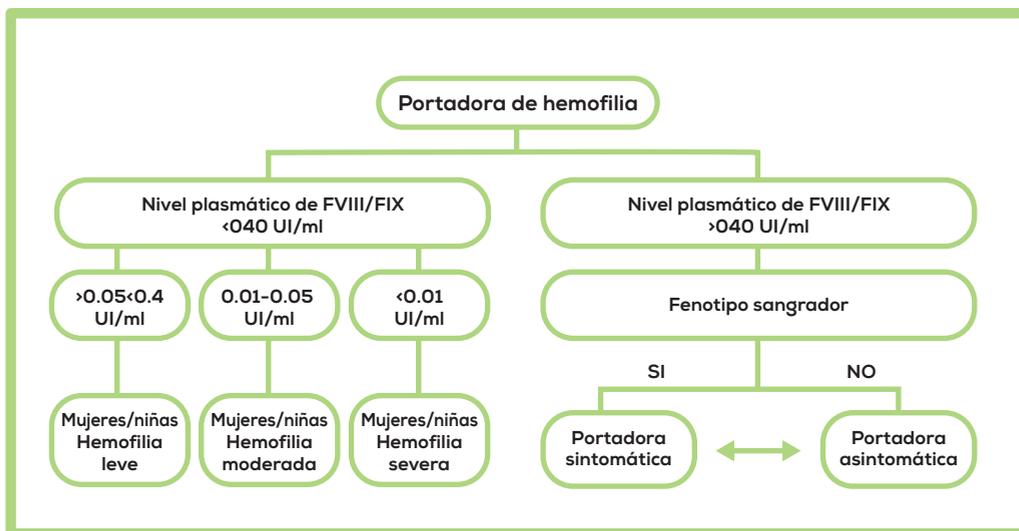


Figura 3: J. Thromb Haemost. 2021; 19:1883-1887. Hematología. Volumen 25 Número Extraordinario XXV Congreso Argentino de Hematología: 25-28, 2021 (9).

Por lo mencionado, es importante identificar a las portadoras; estas deben estar informadas así como aconsejadas y apoyadas respecto a lo que significa ser portadora. Se sabe que el 31% de las mujeres desconocen su condición de portadoras a pesar de tener antecedentes familiares conocidos (8,10).

Las barreras para su detección están relacionadas con el reconocimiento inadecuado de los síntomas, la falta de consulta sistemática de la familia, la normalización de los síntomas hemorrágicos en las familias que padecen trastornos de la coagulación y la insuficiente concientización entre los profesionales sobre el impacto de las diátesis hemorrágicas (8).

La realización del árbol genealógico es la mejor manera de identificar portadoras, especialmente en familias numerosas en las que existen pacientes con hemofilia, prestando mayor atención a las hijas, madres y hermanas (5).

5. CLÍNICA

Esta es variable pudiendo ser asintomática hasta presentarse como la clínica de un paciente con hemofilia severa. Aproximadamente, un tercio de las mujeres y niñas con el gen alterado tienen concentraciones de factor de coagulación menores al 60% de lo normal y podrían presentar hemorragias anormales.

Las portadoras de hemofilia sintomáticas y las mujeres y niñas con hemofilia podrían presentar los siguientes síntomas: sangrado uterino anormal (SUA),

hematomas, epistaxis, gingivorragias, hemorragias prolongadas después de cirugías, hemorragias graves como consecuencia de traumatismos y mayores posibilidades de necesitar un complemento de hierro o de someterse a una histerectomía; mayores probabilidades de presentar hemorragia posparto, hemartrosis, hematomas musculares, osteoporosis, osteoartritis y fracturas (7).

Las portadoras tienen un riesgo hemorrágico independientemente de su nivel de factor; niveles normales, incluso hasta dos desviaciones estándar por encima de la media, pueden tener dicha tendencia hemorrágica con escalas hemorrágicas superiores a los controles (11).

Sangrado ginecológico

El sangrado genital es una causa frecuente de consulta en ginecología en los diferentes momentos de la vida de la mujer (3). Se estima que la prevalencia del sangrado uterino anormal (SUA) afecta entre 3-20% de las mujeres en edad reproductiva y tiene una prevalencia aún mayor en la adolescencia (12).

Los sangrados genitales clásicamente se definen como metrorragia cuando la salida de sangre se objetiviza a través del orificio genital externo a través de la especuloscopia. Se define como cervicorragia en caso de que el origen sea de la vagina y vulvorragia si proviene de la vulva.

En el 2012 la ACOG proporciona un algoritmo de diagnóstico para los sangrados uterinos en mujeres en edad reproductiva, con la nemotecnia que permite orientarnos a la etiología anatómica y no anatómica (13).

PALM (causas anatómicas):

P – Pólipos.

A- Adenomiosis.

L- Leiomiomas.

M- Malignas (etiologías tumorales e hiperplasia endometrial).

COEIN (causas no anatómicas):

C- Coagulopatías.

O- Alteraciones de la ovulación.

E- Endometriales.

I- Iatrogénicas (farmacológicas en gran medida).

N- No clasificadas.

Es importante conocer este algoritmo de diagnóstico para orientar la solicitud de paraclínica y tratamiento. Como vemos dentro de las causas no anatómicas de SUA, las coagulopatías son prevalentes; sin embargo, no es un diagnóstico frecuente de sospecha en la práctica clínica.

En las portadoras, la percepción de la magnitud del sangrado no es real ya que se comparan con otras mujeres de su familia, madres y hermanas que suelen ser portadoras.

La definición de SUA es un sangrado superior a 80 ml de sangre por ciclo menstrual. Suele ser un sangrado de más de 7 días de duración y/o la necesidad de cambio de material higiénico cada 2 horas o más. Un ciclo menstrual normal es 40-50 ml/ciclo.

Este interfiere con una normal actividad física, emocional y social, o bien, empeora la calidad de vida de la mujer.

Puede ocurrir solo o asociado con dolor, cansancio, anemia ferropénica, limitación de las actividades diarias, absentismo laboral /escolar, impacto en la vida sexual y reproductiva, internación y/o hospitalización, requerimiento de transfusiones sanguíneas (3).

Su diagnóstico erróneo y el infratratamiento pueden llevar a procedimientos no deseados como la histerectomía a una edad temprana, complicada, además, por un sangrado postoperatorio.

Métodos para cuantificar y objetivar sangrado

Las herramientas de valoración de hemorragias (Bleeding Assessment Tools o BAT por su sigla en inglés) son cuestionarios sobre síntomas hemorrágicos que generan un puntaje hemorrágico cuantitativo (7). Puntúa de 0 a +4 cada síntoma hemorrágico. Constituyen medidas eficaces de la gravedad de la hemorragia y utilizan una serie de preguntas relacionadas con la presencia o ausencia de síntomas hemorrágicos y el nivel de atención e intervención médicas requerido para cada una de ellas. Un puntaje mayor a 6 es compatible con un SUA en mujeres adultas. En portadoras de hemofilia tiene una aplicación limitada ya que presenta una sensibilidad del 59% y una especificidad del 74% (14,15).

Uno de los métodos más utilizados para cuantificar la menorragia de una forma más práctica es el Pictorial Blood Assessment Charo (PBAC) (16). La técnica consiste en una tabla donde se cuantifica diariamente, a lo largo de la menstruación, el número de tampones y compresas utilizadas y la intensidad del sangrado.

Se le da a cada compresa el puntaje de 1-5 o 20 y a cada tampón el valor 1-5 y 10, según estén leve, moderada o completamente manchados. La presencia de coágulos se cuantifica con 1 punto si el tamaño del mismo es <2.5 cm; si es >2.5

cm se cuantifica con 5 puntos; si el sangrado atraviesa la ropa 5 puntos. Una puntuación mayor de 100 identifica sangrado menstrual abundante. (Figura 4).

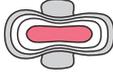
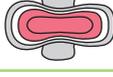
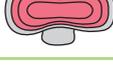
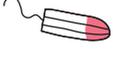
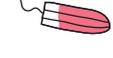
Grado de saturación	Puntaje	Día de sangrado							
		1	2	3	4	5	6	7	8
		Toallas higiénicas usadas							
Leve 	1 punto por cada una								
Moderada 	5 puntos por cada una								
Completa 	20 puntos por cada una								
		Tampones usados							
Leve 	1 punto por cada una								
Moderada 	5 puntos por cada una								
Completa 	10 puntos por cada una								
		Coágulos sanguíneos vistos							
Leve 	1 punto por cada una								
Moderada 	5 puntos por cada una								
Sangrado que atraviesa la ropa	5 puntos por cada una								

Figura 4: UK Haemophilia Society, A Guide for Women Living with von Willebrand's.

Copa menstrual

Actualmente existen copas menstruales. Se trata de un dispositivo intravaginal reutilizable de silicona o látex; su diseño hace que genere un sello vacío por lo cual no hay filtraciones. Existen diferentes capacidades de copa que oscilan entre 10-38 ml. Con medidor, puede ser una forma más rápida de saber si existe menorragia, si se superan los 80 ml de pérdida. La copa menstrual puede ser un instrumento muy útil en aquellas mujeres portadoras de hemofilia que presenten excesivo sangrado en la menstruación, ya que el volumen de sangre que es capaz de almacenar, es mayor que el de los absorbentes comunes, por lo tanto, puede cambiarse cada más tiempo. Además, presenta otras ventajas de interés: generalmente no causa alergias, no causa sequedad vaginal, tiene menos riesgo de infección que los absorbentes internos, presenta menos olor, es más económica y conserva el medio ambiente.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento incluyen: hormonal y hemostático (tablas 2 y 3). La elección del tratamiento deberá ser personalizada según la edad, los deseos de fertilidad/embarazos, otros síntomas ginecológicos, la opinión del paciente, la aceptación de las opciones de tratamiento y los efectos secundarios; se debe hacer respetando los aspectos culturales y psicológicos.

Tratamiento hemostático

Terapia hemostática	Efectos secundarios	Efectividad	Dosis
Ácido Tranexámico.	<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal: náusea, diarrea.	<ul style="list-style-type: none">• Reduce significativamente el sangrado pero no la duración, ni regula el ciclo.	<ul style="list-style-type: none">• 1gr/6-8 horas.
Desmopresina.	<ul style="list-style-type: none">• Taquicardia, cefalea, rubicundez facial.• Retención hídrica, hipernatremia.	<ul style="list-style-type: none">• Efectivo.	<ul style="list-style-type: none">• 0,3ug/Kg i/v o 300ug intranasal (150ug en cada fosa nasal).
Concentrado de factor VIII.	<ul style="list-style-type: none">• Desarrollo de inhibidores (muy raro).	<ul style="list-style-type: none">• Efectivo.	<ul style="list-style-type: none">• Dosis necesaria para niveles de FVIII o FIX >40%.

Tabla 2: Fernández Mosteirín N, Mingot Castellano ME. Portadoras de hemofilia. Hematología. 2021; 25 (XXV Congreso Argentino de Hematología): 25-28 (5).

Tratamiento hormonal

Tratamiento hormonal	Efectos secundarios	Efectividad	Dosis/vía de administración
Anticonceptivos hormonales combinados	<ul style="list-style-type: none"> Cefalea, náuseas, retención hídrica, sensibilidad en mamas, hipertensión, cambios en la piel. Episodios hemorrágicos intermitentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Reduce la pérdida menstrual, la duración, regula el ciclo. Previene el sangrado asociado a la ovulación. Mejora dismenorrea. 	<ul style="list-style-type: none"> Oral, parche, anillo vaginal.
DIU Levonogestrel	<ul style="list-style-type: none"> Spotting irregular tras inserción, efectos adversos hormonales (aumento de peso, acné y náuseas). Dificultad de inserción en adolescentes (especialmente en no sexualmente activas). No previene sangrado ovulatorio. 	<ul style="list-style-type: none"> Suprime el crecimiento endometrial. Reduce el sangrado menstrual. Su uso prolongado puede causar amenorrea. 	<ul style="list-style-type: none"> Sistema de liberación intrauterina.
Progestágenos orales	<ul style="list-style-type: none"> Difícil adherencia debido a efectos adversos (ganancia de peso, sensibilidad en mamas, depresión). 	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de las pérdidas menstruales. 	<ul style="list-style-type: none"> Cada 21 días.
Progesterona	<ul style="list-style-type: none"> Alteración del estado de ánimo. 	<ul style="list-style-type: none"> Induce amenorrea. 	<ul style="list-style-type: none"> Oral, subcutáneo /intramuscular.

Tabla 3: Fernández Mosteirín N, Mingot Castellano ME. Portadoras de hemofilia. Hematología. 2021; 25 (XXV Congreso Argentino de Hematología): 25-28 (5).

Otros sangrados relacionados al ciclo menstrual

Durante el proceso de ovulación se puede producir un sangrado ovulatorio, llamado también spotting ovulatorio, que puede ocurrir en la mitad del ciclo menstrual. Se debe a la caída de estrógenos por lo cual el cuerpo lúteo no puede mantener los niveles adecuados de progesterona del endometrio.

Pueden ocasionar dolor abdominal y pélvico (conocido como mittelschmerz, palabra alemana que significa "dolor medio"). Esta hemorragia podría ser grave o incluso poner en peligro la vida, particularmente en mujeres con concentraciones muy bajas de factor de coagulación, y podría requerir atención médica urgente (6).

Diagnósticos diferenciales: abdomen agudo, salpingitis, embarazo ectópico. Puede manifestarse por sangrado leve a severo.

Si no se reconoce a tiempo, el hemoperitoneo resultante puede requerir intervención quirúrgica de urgencia incluso una ooforectomía, comprometiendo la fertilidad (3).

El cuerpo lúteo es la causa más frecuente de dolor pélvico agudo de origen ginecológico en la mujer joven y suele presentarse clínicamente como un dolor intenso y súbito en el hipogastrio. El punto doloroso coincide con la localización del quiste. Es casi exclusivo de mujeres en edad fértil, posmenopáusicas en tratamiento hormonal sustitutivo y embarazo. Cuando un quiste hemorrágico se rompe, este se identifica junto con líquido libre que puede limitarse a la pelvis o extenderse a la cavidad abdominal. El líquido, dependiendo del tiempo de sangrado, puede ser anecoico o de aspecto complejo con contenido ecogénico.

El tratamiento puede ser conservador o quirúrgico dependiendo de la gravedad, tratando siempre de conservar el ovario. En las mujeres con coagulopatía se recomienda, siempre que se pueda, el tratamiento conservador (hemostático, antifibrinolítico concentrado de factores). El tratamiento de los sangrados como el dolor por cuerpo lúteo es el tratamiento hormonal.

Tratamiento

Este puede ser hormonal (supresión del ciclo menstrual) o quirúrgico.

Hemorragia no ginecológica

Las portadoras de hemofilia tienen más hemorragias espontáneas y un mayor riesgo de hemorragias prolongadas después de cirugías, extracciones dentales, epistaxis, y hemorragia articular.

Diagnóstico

Es fundamental el diagnóstico precoz de las portadoras ya que un diagnóstico tardío dificulta el manejo preciso, si presentan hemorragias. La hemorragia menstrual abundante suele ser el síntoma centinela de un trastorno de la coagulación, especialmente en adolescentes.

La confirmación diagnóstica es genética y la identificación de la mutación familiar causante de la hemofilia es la prueba confirmatoria. Pese a esto, el primer paso en el estudio de posibles portadoras es la elaboración de árbol genealógico y realizar una historia familiar (5,17).

Una vez confirmado el diagnóstico de portadora, se deben dosificar los niveles de factor VIII (FVIII) y factor IX (FIX) y clasificar el fenotipo hemorrágico; esto se debería realizar en la primera infancia y antes de la menarquía (8).

El nivel medio de factor en las mujeres portadoras se sitúa en torno al 60%. No obstante, es importante destacar que aproximadamente el 30% de las mujeres portadoras exhiben niveles inferiores al 40%, umbral que se considera compatible con la manifestación clínica de la hemofilia (3). Aquellas mujeres que presenten niveles de FVIII inferiores al 40%, cifra que se considera mínima para garantizar una hemostasia adecuada, deben ser registradas y tratadas con la misma atención y precaución que se dispensa a los individuos diagnosticados con hemofilia. Este enfoque proactivo es esencial para asegurar la gestión ade-

cuada de la condición y preservar la salud hemostática de las mujeres portadoras con niveles de factor VIII por debajo del umbral crítico.

Las mujeres sintomáticas deberían recibir un diagnóstico de hemofilia de una gravedad específica, como ocurre en el caso de los varones con hemofilia (8).

Las portadoras con niveles de FVIII/FIX dentro del rango normal podrían nunca necesitar terapia de reemplazo de factor.

Sin embargo, algunas portadoras con niveles de factor en rango más bajo de lo normal (es decir, por debajo de 50 UI/dL) presentan problemas similares a los de los varones con hemofilia leve (por ejemplo, hemorragias posteriores a extracciones dentales, cirugía o traumatismos), así como problemas específicos a las mujeres, tales como hemorragia menstrual prolongada o abundante (8).

También se pueden producir hemorragias en las portadoras de hemofilia con niveles de FVIII/FIX de $>0,40$ UI/mL, algo que se asocia a una peor calidad de vida (QoL) (3).

Las portadoras que presentan una mayor tendencia hemorrágica que la que se pronosticaría dado su nivel de factor, como en el caso de los varones, podrían tener un segundo defecto de la coagulación, como una variante genética del factor von Willebrand (FVW) o un trastorno plaquetario congénito (8).

Diagnóstico genético

De estar disponibles, deberían ofrecerse a todas las mujeres con posibilidad de ser portadoras de hemofilia que sean capaces de comprender las consecuencias del diagnóstico, los beneficios y limitaciones de sus resultados.

Se debe realizar consentimiento informado a la paciente o sus tutores si es menor de edad (5,8).

Se basan en dos tipos de estudios:

Directos: identificación de la mutación responsable en el gen del FVIII y FIX de la mujer portadora a través de la secuenciación completa del gen (5).

Indirectos: estudio de las variantes normales o polimorfismos del gen del FVIII y FIX en una familia, para intentar averiguar cuál es el cromosoma X que se asocia a la hemofilia en ella. Los estudios indirectos cobran importancia en los casos en que el estudio del gen no consiga detectar ninguna alteración que justifique la enfermedad; siempre complementan el estudio directo. Estos tienen como inconveniente el hecho de necesitar muestras de al menos un varón hemofílico vivo en la familia, para poder comparar su cromosoma X con los de la mujer a estudio, con el fin de definir si es portadora del mismo X que el varón afecto (5).

En el estudio de portadora de hemofilia A grave, se comienza por descartar la presencia de inversiones de los intrones 1 y 22. Si el estudio resulta negativo o

la hemofilia A no es grave, se pasa directamente a la secuenciación del gen del FVIII (5). Todos estos estudios genéticos se realizan habitualmente en el ADN extraído de sangre periférica de la portadora en estudio (5).

El consejo genético también incluye la información sobre el diagnóstico prenatal y el diagnóstico perimplantacional.

Consejo genético

La asesoría genética es un componente esencial pero complejo de la atención integral para personas y familias con diagnóstico de hemofilia y para quienes corren riesgo de padecerla. Lo ideal sería que las mujeres portadoras, antes de estar embarazadas, estuvieran identificadas genéticamente y se hubiesen realizado la consejería genética (8).

La asesoría genética integral abarca:

- Recolección y análisis de historial médico personal y antecedentes familiares a fin de valorar la ocurrencia de la enfermedad.
- Instrucción sobre herencia, pruebas genéticas, tratamiento, prevención, y recursos disponibles.
- La asesoría genética debería tomar en consideración las experiencias y percepciones individuales, así como factores y contextos sociales, culturales y religiosos que pudieran incidir en las decisiones y las opciones relacionadas con su situación genética.
- Los asesores genéticos pueden ayudar a comprender los riesgos hemorrágicos y genéticos, y a adaptarse a las implicaciones y consecuencias médicas, psicológicas, familiares y reproductivas de su situación genética.
- El principal papel de los consejeros genéticos es instruir a las personas sobre la historia natural de la hemofilia, establecer su árbol genealógico, realizar valoraciones del riesgo relacionadas con la herencia de la hemofilia, facilitar las pruebas genéticas, ayudarlas a procesar e integrar la información genética y conversar sobre las opciones reproductivas relevantes.
- En lugares donde el acceso a asesores genéticos capacitados es limitado, el centro de referencia en hemofilia y los miembros del equipo de atención integral, específicamente médicos y/o profesionales de la salud, con frecuencia asumen la responsabilidad de transmitir la información genética más importante (8).

Asesoramiento previo a la concepción y acceso a diagnóstico prenatal

Se debe ofrecer asesoramiento que cubra el riesgo de sangrado de la futura madre, así como el patrón hereditario y los riesgos para la descendencia (3).

Hay varias opciones reproductivas, entre ellas está la opción de no tener hijos o la adopción, no realizarse los estudios prenatales y aceptar el riesgo de tener un hijo con hemofilia, la realización de los estudios prenatales e interrumpir el embarazo en caso de fetos con hemofilia, procedimientos de reproducción asistida (ovodonación) y estudios genéticos preimplantacionales.

El diagnóstico prenatal permite tomar decisiones sobre el manejo del embarazo y del parto.

El diagnóstico perimplantacional implica la fecundación in vitro con la selección de embriones probados genéticamente que sean negativos para la variante causal, familiar. La procedencia de los óvulos puede ser por ovodonación (mujer sana) donde se realiza fecundación in vitro o de la propia mujer portadora (3).

El asesoramiento sobre concepción natural se debe centrar en la probabilidad de un hijo con hemofilia o portador y en el fenotipo clínico.

Los centros de referencia de hemofilia deberían garantizar que el diagnóstico genético prenatal (DGP) esté disponible rápidamente si la madre desea considerar la interrupción del embarazo en caso de un niño afectado.

Esto incluye maniobras no invasivas para la determinación del sexo fetal mediante ecografía o análisis del ADN fetal libre en el plasma materno; se utilizan unas sondas específicas del cromosoma Y que se analizan por PCR (3). Se realizan después de la semana 7-9 de gestación (5).

Dentro de los procedimientos invasivos se encuentran la biopsia de vellosidades coriónica y amniocentesis. La amniocentesis se realiza entre las 14 y 16 semanas de gestación. El líquido amniótico contiene células del feto que pueden analizarse para detectar la hemofilia (5).

La muestra de las vellosidades coriónicas (MVC) se realiza tempranamente, entre la 9na y la 12va semana de embarazo. La MVC es el método más utilizado para el diagnóstico prenatal de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación hereditarios (5).

El riesgo de aborto espontáneo relacionado con la MVC y la amniocentesis es de hasta el 1%. Los futuros padres deben ser conscientes de que los procedimientos invasivos de DGP conllevan un ligero riesgo adicional de aborto.

En el futuro, el ADN fetal libre puede ser lo suficientemente sensible como para determinar el estado genético exacto del feto, obviando la necesidad de realizar pruebas invasivas (3).

Se debería ofrecer un diagnóstico prenatal tardío para orientar la gestión obstétrica en el caso de embarazos de fetos con un alto riesgo de hemorragia neonatal durante el parto. Para ello es necesario realizar una amniocentesis a me-

diados del tercer trimestre, y se debe asesorar a la madre sobre el pequeño riesgo de parto prematuro (3).

Planificación prenatal y embarazo

La gestión de la atención para todas las portadoras embarazadas debería abarcar la estrecha colaboración de un equipo multidisciplinar formado por ginecólogos, médicos hemoterapeutas y neonatólogos. Es importante contar con un plan de gestión del embarazo, parto y del manejo postparto; este debe ser claro y se debe compartir con la portadora e incluir en su historia clínica (3).

En la planificación del embarazo es importante, como se mencionó, al igual que la realización de la consejería genética y dosificación de los factores VIII o IX.

Durante la gestación se producen una serie de cambios en la hemostasia que causan una tendencia procoagulante en la mujer. Algunos de ellos son la elevación en los niveles en plasma de los factores de la coagulación VII, VIII, X, XII, FvW y fibrinógeno y una disminución de la actividad fibrinolítica. No sufren modificaciones los factores II, V, IX y XI. Por otra parte, disminuyen su actividad plasmática el factor XIII, el activador tisular del plasminógeno y la proteína S. Los niveles de FIX no cambian significativamente; por ello es más probable que las portadoras de hemofilia B requieran aporte hemostático en caso de complicaciones hemorrágicas durante el embarazo o el parto, en comparación con las portadoras de hemofilia A (6). Estas modificaciones no se producen siempre de igual manera en todas las gestantes e incluso pueden ser diferentes para cada uno de los distintos embarazos de una misma mujer. Todo revierte a la normalidad tras el parto, en unos días o semanas. Por esta razón, es importante conocer en qué momento de la gestación se producen estos cambios y cuándo ocurre su reversión a la normalidad.

Los niveles de factor VIII y FvW van aumentando a partir de la semana 18 de gestación, alcanzando sus máximos niveles entre las 28 y las 35 semanas. Se debe realizar dosificación de los factores en el tercer trimestre para evaluar riesgo de sangrados en parto y postparto (5). Se aconseja realizar dosificación de los factores frente a procedimientos invasivos (amniocentesis) y previo al parto (8).

Sabemos que, incluso con niveles de factor por encima del 50 UI /dl en el tercer trimestre, las portadoras podrían experimentar hemorragias anormales durante el parto, por lo que es esencial conocer, además del nivel del factor, los antecedentes clínicos, la historia de sangrados en partos anteriores y el historial hemorrágico familiar (8).

Situaciones de riesgo

Durante el embarazo se puede tener mayor riesgo de hemorragias. En el primer trimestre, por abortos, legrados, diagnóstico prenatal molecular (biopsias, amniocentesis, etc.). En el segundo y tercer trimestre, en casos de placenta previa, desprendimiento placentario e incluso en caso de plantearse realizar una cordocentesis para extraer sangre fetal. Al final de la gestación, en el momento

del parto, debido al tipo de anestesia aplicada (epidural o general) y al tipo de parto (vaginal o cesárea). Durante el puerperio, muchas portadoras sangran más cuando los niveles de factor revierten al nivel basal.

Trabajo de parto y alumbramiento

Para las pacientes portadoras de hemofilia embarazadas, el parto se debería realizar en un hospital que cuente con médico hemoterapeuta que esté en contacto con el Centro de Referencia, para realizar las consultas necesarias ante complicaciones durante el trabajo de parto y alumbramiento y que estas puedan atenderse rápidamente a fin de preservar la seguridad de la madre y del bebe (8).

En cuanto a la anestesia de bloqueo regional (epidural) en portadoras de la hemofilia no está contraindicada si los resultados de las pruebas de coagulación son normales y el nivel de factor relevante es superior a 50 UI/dL o se incrementa más arriba de 50 UI/dl con el tratamiento profiláctico (8). En caso que se debe administrar factor, hay que realizarlo con un máximo de 2 horas antes de la colocación de la epidural y que para su retirada no hayan pasado más de 8 horas desde su administración.

La anestesia debería administrarla un anestesista experto, tomando en cuenta los parámetros de coagulación y niveles de factor de la portadora, con arreglos para la administración oportuna del tratamiento adecuado, de ser necesario (8).

La vía del parto es indicación del obstetra, el parto vaginal en un embarazo controlado es seguro mientras que en un parto complicado la cesárea es la vía de elección. Hay quienes sugieren parto por cesárea, a fin de prevenir hemorragia intracraneal en un bebé que se espera nazca con hemofilia. El parto de bebés que se sabe o se sospecha tienen hemofilia debería ser atraumático, independientemente de que sea vaginal o por cesárea, a fin de reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas (8).

Deberían evitarse los partos con fórceps y extracción vaginal con ventosas, así como procedimientos invasivos para el feto, tales como muestra de sangre del cuero cabelludo fetal (8).

Para portadoras de hemofilia embarazadas, la FMH no recomienda el parto con instrumentos.

En caso necesario, debería administrarse terapia de reemplazo de factor, a fin de mantener los niveles de factor por arriba de 50 UI/dL durante el trabajo de parto y alumbramiento, y mantenerse en el rango normal durante por lo menos 3 días después de un parto vaginal y durante por lo menos 5 días después de un parto por cesárea (8).

Como se mencionó anteriormente, el embarazo es un estado protrombótico y para minimizar el riesgo de trombosis se recomienda no mantener niveles de factor muy altos.

Atención postparto

Los niveles de FVIII y FVW de las portadoras descienden rápidamente después del parto, volviendo, generalmente, a los niveles basales en un periodo de entre 7 y 10 días o antes en algunas ocasiones (8).

Es importante monitorear y mantener los niveles de factor posparto, ya que las portadoras corren un mayor riesgo de hemorragia posparto primaria (ocurre en las primeras 24 horas del parto) y secundaria (entre 24 horas y 6 semanas del parto después del parto) (6). Se define la hemorragia posparto (HPP) como aquella pérdida superior a 500 ml de sangre. Pueden tomarse ciertas precauciones para reducir el riesgo de HPP: pueden administrarse medicamentos que mantienen al útero contraído y la placenta debería expulsarse mediante tracción controlada del cordón umbilical. Esto se conoce como "manejo activo" de la expulsión de la placenta y se ha demostrado que reduce considerablemente el riesgo de HPP (18).

Si se presentara una HPP, la terapia de reemplazo de factor, los antifibrinolíticos (ácido tranexámico) y la terapia hormonal son las terapias primarias para su tratamiento (18).

La terapia hormonal profiláctica puede iniciarse inmediatamente después del parto y continuar durante un mes en portadoras selectas que se considere corren un mayor riesgo de hemorragias.

El ácido tranexámico, un antifibrinolítico, ha demostrado ser eficaz en la prevención de HPP. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la administración intravenosa de ácido tranexámico dentro de las tres horas siguientes a un parto vaginal o por cesárea para todos los casos de HPP, independientemente de su causa (6).

La desmopresina (DDAVP) se usa ocasionalmente en el periodo posparto en casos de hemofilia A.

Previo al alta de la paciente se debe realizar hemograma para valorar la cifra de hemoglobina (8).

Una hemorragia retrasada podría ser posible hasta 35 días después del parto; debe informarse a las portadoras de este riesgo y estas deben volver a consulta dos semanas después del parto. Para evitar esto, como tratamiento profiláctico se incluye el ácido tranexámico (8).

Podría ser adecuado el seguimiento durante aproximadamente 1-2 meses para monitorear una posible hemorragia posparto (8).

Recién nacido

Se debe recolectar sangre del cordón umbilical de todos los recién nacidos varones de portadoras de hemofilia para dosificar los factores de coagulación así como para la identificación temprana y el manejo de un posible recién nacido con hemofilia (6). La técnica de recolección de sangre debe ser adecuada para evitar la punción venosa del recién nacido, por lo que deberá informar al ginecólogo sobre la misma (6).

Normalmente, en recién nacidos y en prematuros sin hemofilia, los niveles de FVIII al nacer están en rango normal para adultos o levemente aumentados. Por lo tanto, es posible diagnosticar a los recién nacidos con hemofilia A al nacer. La excepción es en la hemofilia A leve donde si el resultado de FVIII está en el límite inferior al rango se debe repetir a los 6 meses de vida.

Con respecto al déficit del FIX, es posible hacer diagnóstico de hemofilia B severa o moderada en el periodo neonatal; en caso de duda se repetirá la prueba a los 3-6 meses de edad (19).

Debería evitarse administrar al recién nacido inyecciones intramusculares y otros procedimientos quirúrgicos, tales como la circuncisión, hasta que se conozcan los resultados de estas pruebas, para tomar las medidas pertinentes (6).

Bibliografía

1. Comparative study of the prevalence of clotting factor deficiency in carriers of haemophilia A and haemophilia B. *Haemophilia*. 2017;1-3. [Disponible en: wileyonlinelibrary.com/journal/hae]. © 2017 John Wiley & Sons Ltd.
2. Hematología, volumen 25. XXV congreso argentino de hematología; 25-28 octubre 2021.
3. Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia*. 2011;17:246-251. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02426.x
4. European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2021;[Publicado en línea el 3 de agosto de 2021]. DOI: 10.1111/hae.14379
5. Hematología, volumen 25. XXV congreso argentino de hematología; 25-28 octubre 2021. Portadoras de hemofilia. N. Fernández Mosteirín, M.^a E. Mingot Castellano.
6. Radic C, Rossetti L, Abelleiro M, et al. Phenotype-genotype correlations in haemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-9.

7. Hemofilia, Federación Mundial de Mujeres y Niñas con Hemofilia; 2021. [Disponible en: <https://www.1.wfh.org/publications/files/pdf-2350.pdf>].
8. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158. DOI: 10.1111/hae.14046
9. Hematología. Volumen 25. Número Extraordinario. XXV Congreso Argentino de Hematología; 25-28, 2021.
10. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carriers testing in haemophilia A and B: adult carriers and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia*. 2008 May;14(3):584-92.
11. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Ljung R, Baghaei F. Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jul;25(5):471-475. DOI: 10.1097/mbc.0000000000000083. PMID: 24509327.
12. Hernández A, Ma JEDMM. Abnormal uterine bleeding in the adolescent. *Obstet Gynecol*. 2020 Mar;3(135).
13. ACOG. Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women. *Obstet Gynecol Practice Bulletin*. 2012 July;120.
14. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Aug;97(8):734-9.
15. Magnay JL, O'Brian S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Womens Health*. 2020 Feb 10;20(1):24.
16. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Aug;97(8):734-9. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb16249.x. PMID: 2400752.
17. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015 Jul;170(2):223-8.
18. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Mar;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. DOI: 10.1002/ijgo.14116. PMID: 35297039.
19. Chalmers E, Williams M, Brennand J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011 Jul;154(2):208-15. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08545.x. Epub 2011 May 9. PMID: 21554256.



Capítulo 6

Profilaxis en hemofilia

Dr. Felipe Lemos,¹ Dr. Carlos Petraccia.²

Resumen

En este capítulo se abordará el tema profilaxis en hemofilia, considerada el gold standard en el tratamiento de esta patología. Se analizará la importancia del tema, las preguntas básicas que los profesionales de la salud encargados de manejar estos pacientes deben hacerse para un correcto manejo, se mencionan opciones de profilaxis a futuro, se aborda y destaca el concepto de profilaxis personalizada y adherencia, se mencionan herramientas para evaluar resultados, aplicación de la telemedicina en el tema, se establecen conclusiones y puntos destacados del tema.

1 Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Jefe del Servicio de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ex. Profesor Adj. Cátedra de Medicina Transfusional. Docente Asociado a la Unidad Académica Pediatría C. Facultad de Medicina. UDELAR.

2 Médico del Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Introducción

La profilaxis en hemofilia se ha definido desde sus inicios como la administración de concentrados de factores de la coagulación (CFC) en forma periódica en diferentes pautas, con el objetivo de evitar las hemorragias predominantemente a nivel articular y mantener la salud musculoesquelética. En los hechos, se trata de llevar a los pacientes con hemofilia severa a valores de pacientes con hemofilia moderada o leve. En la actualidad, el objetivo es lograr valores valle de entre 3-5% de FVIII/FIX (1,2). En una revisión del tema realizada por Lynn Malec y David Matino en 2023, sugieren que pueden ser necesarios niveles de actividad de FVIII de entre 15% y 50% para lograr una tasa de sangrado articular cercana a cero. Sin embargo, el nivel objetivo sigue siendo un punto de debate (3).

Si hablamos de CFC de vida media prolongada, podemos aspirar a pautas de profilaxis más ambiciosas como es en el caso de ciertos productos para la hemofilia B (nonacogbetapegol) que nos permiten alcanzar concentraciones de FIX >40% (rango de normalidad para el FIX) y concentraciones medias en el rango de la hemofilia leve (17%-19%) (4,5). El desarrollo de terapias innovadoras en los últimos años, que no involucran CFC, ha redefinido el concepto de profilaxis en hemofilia como la administración periódica de un agente hemostático con el objetivo de corregir la hemostasia, evitar las hemorragias en forma eficaz y permitir una calidad de vida similar a la de personas sin esta patología (1). La única terapia para hemofilia A autorizada en Uruguay que no utiliza CFC es con Emicizumab. Es fundamental para lograr resultados exitosos que la profilaxis sea individualizada y se adapte a las necesidades de cada paciente (2).

Importancia del tema

La profilaxis es el gold standard del tratamiento en hemofilia por sobre el tratamiento episódico o a demanda. El tratamiento a demanda es fundamental y necesario en los episodios agudos de hemorragia pero no modifica la historia natural de la hemofilia (daño musculoesquelético) por lo que debe quedar claro que son tratamientos complementarios (1).

Fundamentación/ Marco teórico

La profilaxis primaria es el gold standard para maximizar los resultados en hemofilia, por lo que, al enfrentarse a un paciente con esta patología, sea A o B, se deben realizar y responder preguntas fundamentales: ¿cuál es el mejor momento para comenzar con la profilaxis?, ¿qué producto utilizar? y ¿con qué pauta o régimen comenzar? Deberá ser una decisión guiada por medicina basada en evidencia, adaptada a cada paciente y en la cual debe participar la familia. Contribuir al empoderamiento del paciente y su familia brindando información de calidad y oportuna determinará una mejor equidad en salud y calidad de vida a largo plazo (6).

¿Cuál es el mejor momento para comenzar con la profilaxis?

La edad de comienzo precoz es un factor predictivo consolidado de buenos resultados clínicos a futuro. Los individuos que comienzan en forma temprana con profilaxis (primaria o secundaria) obtienen mejores resultados a largo plazo (1,7),

disminuyendo además (hasta en un 50%) el riesgo de una de las complicaciones más graves y de mayor mortalidad, como es la hemorragia intracraneana a temprana edad la cual se espera ocurra en el 0,74 % de los niños y adultos jóvenes menores de 25 años con hemofilia (1,8,9,10). La Federación Mundial de la Hemofilia (FMH) recomienda para pacientes con hemofilia A o B severa el inicio de la profilaxis antes de los 3 años y de la aparición de enfermedad articular. También recomienda, para adolescentes y adultos que no hayan comenzado una profilaxis temprana, el inicio de profilaxis secundaria o terciaria con el objetivo de evitar hemorragias espontáneas y la progresión de la artropatía hemofílica (tabla 1) (1,11).

Tabla 1. Tipos de profilaxis según momento de inicio.

Profilaxis primaria	Administración en forma regular de CFC o tratamiento no sustitutivo en ausencia de enfermedad articular (determinada clínica y/o imagenológicamente) antes de los 3 años y/o antes de la segunda hemartrosis evidente clínicamente.
Profilaxis secundaria	Administración en forma regular de CFC o tratamiento no sustitutivo iniciada luego de 2 o más hemartrosis y antes de la aparición de enfermedad articular en general después de los 3 años de edad.
Profilaxis terciaria	Administración en forma regular de CFC o tratamiento no sustitutivo luego de la aparición de artropatía (documentada), en general se trata de la profilaxis iniciada en la edad adulta.
Profilaxis intermitente o transitoria	Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias durante períodos limitados de tiempo en las siguientes situaciones (en pacientes leves, moderados o severos): <ul style="list-style-type: none"> • posterior a grandes hematomas musculares (Psoas) • pre y post procedimientos invasivos (angioembolización, cirugías) • hemartrosis recurrentes en una misma articulación • post hemorragia grave (HIC)

Abreviaturas: CFC concentrado de factor de la coagulación.

¿Qué producto utilizar?

A nivel mundial se cuenta con una amplia gama a la hora de elegir con qué producto comenzar la profilaxis, debiéndose tener en cuenta varios factores en la elección del mismo, algunos de los cuales se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Tipos de productos utilizados para profilaxis.

	Vida media estándar (VME)	Vida media prolongada (VMP)	Tratamiento No sustitutivos (Emicizumab)
Vía de administración	i/v	i/v	s/c
Origen	Plasmático o recombinante.	Recombinante.	Recombinante.
Régimen	FVIII 3-4 veces/semana. FIX 2-3 veces/semana.	FVIII bisemanal (en algunos casos cada 5 o 7 días). FIX semanal, quincenal o c/21 días.	Semanal, quincenal o cada 28 días.
Momento de la administración	Preferiblemente en la mañana.	Indistinto.	Indistinto.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Años de experiencia acumulada. • Efectividad en profilaxis, tratamiento de hemorragias y en cirugía. • Buen perfil de seguridad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad en profilaxis, tratamiento de hemorragias y en cirugía. • Buen perfil de seguridad. • Mejor PK. • Menor número de infusiones/año. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil administración. • Menos infusiones/año. • Mayor adherencia. • Niveles estables en plasma. • Menor incidencia de anticuerpos neutralizantes.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Adherencia al tratamiento. • Costo. • Desarrollo de inhibidores. 	<ul style="list-style-type: none"> • Adherencia al tratamiento (igualmente > a VME). • Costo (> a VME). • Desarrollo de inhibidores. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor experiencia (principalmente en <1 año). • Costo elevado • Acceso limitado • Difícil monitorización • Solo para Hemofilia A. • Beneficio articular a largo plazo ?. • Se desconoce si aumentará el riesgo de desarrollo de inhibidor.

Abreviaturas: FVIII factor VIII; FIX factor IX; PK farmacocinética; i/v intravenoso; s/c subcutáneo.

Esta realidad no es la de los países en vías de desarrollo entre los cuales se encuentra Uruguay, por lo que en nuestro país el principal elemento a considerar para el inicio de un tratamiento de profilaxis es la disponibilidad del fármaco. En Uruguay, la opción más utilizada continúa siendo los CFC de vida media estándar (VME) tanto para hemofilia A (HA) como para hemofilia B (HB). Los CFC de vida media prolongada (VMP) tienen como principal ventaja su mejor perfil farmacocinético, lo que permite tener mejores tasas de sangrado con un menor número de infusiones/año. Los actuales CFC de FVIII de VMP muestran una mejora de 1.4 a 1.6 veces en la vida media/depuración, en comparación con los CFC de FVIII de VME sin presentar diferencias significativas en su perfil PK (1). Actualmente se encuentra en fase de estudio un FVIII de VMP (**efanesocto-**

cog alfa), que muestra un incremento de la vida media de 3 a 4 veces (12). Sin embargo los CFC de FIX de VMP muestran vidas medias de 3 a 5 veces más largas (manteniendo concentraciones mínimas de FIX $\geq 10\%$ -20%) en comparación con los FIX de VME pero con marcadas diferencias entre sus propiedades (distribución extravascular por ejemplo) (1). Actualmente en Uruguay también contamos como opción terapéutica para HA con Nuwiq.® (Simoctocog alfa), FVIII recombinante de 4ta generación con características farmacocinéticas que permite un intervalo de dosis mayor que los CFC VME. En el caso de la HB, se están realizando gestiones para la próxima incorporación de FIX de VMP como IDELVION.® (albutrepenonacog alfa - CSL Behring GmbH) y REFIXIA.® (nonacog beta pegol - Novo Nordisk). Desde el año 2022 contamos en Uruguay, a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR), con HEMLIBRA.® (Emicizumab), el único tratamiento no sustitutivo aprobado para profilaxis en HA con y sin inhibidores. Desde esta fecha, el Departamento de Medicina Transfusional (DMT) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes Hemorrágicos Congénitos, comienza a realizar tratamiento profiláctico con emicizumab en pacientes (niños, adolescentes y jóvenes) con hemofilia A severa (HAS) con excelentes resultados.

Las indicaciones de emicizumab cubiertas por el FNR son las siguientes: Tratamiento de profilaxis de sangrados, en pacientes con hemofilia A severa, que estén incluidos en alguna de estas indicaciones:

Criterios de inclusión: El FNR cubrirá el tratamiento en pacientes con Diagnóstico de Hemofilia A severa (menos de 1% de Factor VIII) que estén incluidos en alguno de estos dos grupos:

- Hemofilia A severa, con inhibidores de factor VIII, en pacientes con edad igual o mayor a 1 año al momento de la solicitud.
- Hemofilia A severa, sin inhibidores de factor VIII, en pacientes de entre 1 año y 17 años y 364 días al momento de la solicitud.
- Situación clínica del paciente al diagnóstico que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.

Criterios a ser evaluados en forma individualizadas:

- Pacientes a los que se apliquen protocolos de profilaxis avalados internacionalmente y no resulten efectivos (Ej: pacientes que, sin tener inhibidores, se comportan como tal).
- Agotamiento de capital venoso periférico.

Los criterios de inclusión, exclusión y pauta de tratamiento del FNR para el uso de emicizumab se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios de inclusión, exclusión y pauta de tratamiento del FNR (13) para el uso de emicizumab (elaboración propia).

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • HAS, con inhibidores de FVIII, en pacientes con edad igual o mayor a 1 año al momento de la solicitud. • HAS, sin inhibidores de FVIII, en pacientes de entre 1 año y 17 años y 364 días al momento de la solicitud.
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de hipersensibilidad a emicizumab o a otros anticuerpos monoclonales.
Pauta de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Emicizumab s.c. 3 mg/kg una vez a la semana, durante 4 semanas como dosis carga y luego dosis de mantenimiento s/c. de 6 mg/kg cada 28 días.

Abreviaturas: FVIII factor VIII; HAS hemofilia A severa; mg miligramos; kg kilogramos; s/c subcutáneo.

El emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado recombinante, que se une al factor IX y al factor X activándolos, imitando la función de cofactor del FVIIIa promoviendo la coagulación (14). En pacientes adultos y adolescentes con HA con o sin inhibidores, se demostró una eficacia clínicamente significativa con emicizumab para la prevención de hemorragias con una dosis subcutánea de mantenimiento de 1,5 mg/kg cada semana (QW) en los estudios HAVEN 1 y HAVEN 3, y se confirmaron perfiles de eficacia similares con dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas (Q2W) y 6 mg/kg cada 4 semanas (Q4W) en los estudios HAVEN 3 y HAVEN 4, respectivamente. El estudio HAVEN 2 se realizó en pacientes pediátricos con inhibidores siendo escasas las publicaciones del uso de emicizumab en pacientes pediátricos sin inhibidores (15,16,17,18). El estudio HOHOEMI presentó el uso de emicizumab en pacientes pediátricos con HAS sin inhibidores, observándose una eficacia y seguridad favorables con los regímenes Q2W y Q4W (19). Esto está permitiendo el inicio de la profilaxis en pacientes a una edad más temprana. El emicizumab ya podría dar lugar a una revaloración del concepto de profilaxis primaria pues tal vez se podría iniciar de manera más precoz que la habitual reduciendo el riesgo de hemorragias que se presentan en niños pequeños (< de 1 año de edad). Es necesaria mayor investigación sobre la seguridad del emicizumab en esta población (20). Por el momento, no existe evidencia de que la profilaxis basada en terapias de no reemplazo ofrezca alguna ventaja en reducir la incidencia de inhibidores (6). Actualmente se encuentra en curso un estudio (NCT 04030052) cuyo objetivo es valorar si el contexto de exposición simultánea de FVIII (NUWIQ.®) a bajas dosis y emicizumab (HEMLIBRA.®) puede afectar las tasas de inhibidores en niños menores de 3 años con HA previamente no tratados (PUPs) (21).

¿Con qué pauta o régimen comenzar?

Podemos optar por diferentes pautas de dosis de acuerdo a los diferentes grupos de trabajo; nuestra recomendación sería el protocolo canadiense de profilaxis a dosis escalonadas (tabla 4). Una pauta de dosis con aumento escalonado tiene como ventaja una mejor adaptación del paciente y su familia al tratamiento en el caso de utilizar CFC de VME (22). Sin embargo, esto no es planteable

en pacientes que hayan sufrido una hemorragia grave (hemorragia del SNC, por ejemplo) debiendo comenzar una pauta de profilaxis a altas dosis ni bien finalice el tratamiento de dicho episodio (tabla 5) (2). La vía de administración es otro factor a tener en cuenta pudiéndose considerar la colocación de un catéter central (port a cath) o comenzar con un tratamiento no sustitutivo de estar disponible.

Tabla 4. Protocolo de profilaxis canadiense de dosis escalonadas (22).

Hemofilia A	Hemofilia B
50 UI/kg/dosis/semanal	50 UI/kg/dosis/semanal
35 UI/kg/dosis/bisemanal	35 UI/kg/dosis/bisemanal
25 UI/kg/dosis/trisemanal	

Abreviaturas: UI unidades internacionales; FVIII factor VIII; FIX factor IX; Kg kilogramo.

Tabla 5. Tipos de profilaxis según intensidad.

Intensidad de profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B
Dosis altas	25-40 UI FVIII/Kg cada 2 días	40-60 UI FIX/Kg bisemanal
Dosis intermedias	15-25 UI FVIII/Kg trisemanal	20-40 UI FIX/Kg bisemanal

Abreviaturas: UI unidades internacionales; FVIII factor VIII; FIX factor IX; Kg kilogramo.

Opciones de tratamiento profiláctico a futuro

Se están realizando diversas investigaciones que involucran distintos agentes orientados a la profilaxis y tratamiento de hemorragias en hemofilia. Algunos se encuentran en etapas avanzadas de desarrollo como ser: ARNi de la antitrombina **Fitusiran** (Sanofi), terapia no sustitutiva, que tiene como blanco específico el ARNm que codifica la antitrombina, de administración s/c, mensual, para HA y HB con y sin inhibidor (23); los anticuerpos monoclonales contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI) como **Concizumab** (Novo Nordisk), agente hemostático que evita que el TFPI se una y bloquee el sitio activo del factor Xa, diario, s/c, para HA y HB con y sin inhibidor (24) y **Marstacimab** (Pfizer), s/c, semanal, para HA y HB severa con y sin inhibidor (25); **efanesoctocog alfa** (Sobi y Sanofi), molécula de FVIII recombinante de vida media extendida, semanal de uso i/v, para HA severa (12); **Mim8** (Novo Nordisk), anticuerpo monoclonal biespecífico de segunda generación, s/c, para HA severa con y sin inhibidor (6).

Individualización del tratamiento profiláctico

La profilaxis individualizada y ajustada a las necesidades del paciente ha demostrado mejor costo-eficacia, determinando un mayor beneficio clínico para el paciente. Para lograrlo se deben tener presentes ciertos aspectos como ser: si estamos frente a un paciente tratado o no tratado previamente, fenotipo hemorrágico, edad del primer hemartros (26), la farmacocinética del tratamiento a implementar (PK), factores genéticos, estado musculoesquelético, actividad física, personalidad y adherencia entre otros (2). La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) recomienda la realización de estudios de PK individualizados dado las diferencias inter e intrapersonales existentes del t1/2 de los CFC infundidos. Para ello existen diferentes herramientas de PK poblacional disponibles online como por ejemplo WAPPS-Hemo disponible en <https://www.wapps-hemo.org/>. A través de estas herramientas, podemos establecer el nivel valle óptimo del paciente, ajustar la dosis y la frecuencia del tratamiento administrado.

Beneficios

Todos los tipos de profilaxis han demostrado beneficios (calidad de vida, disminución de las ABR de sangrado, disminución de horas de internación, disminución de las punciones intravenosas, prevención de daño articular) por sobre el tratamiento a demanda independientemente de la intensidad, régimen o agente hemostático utilizado (2).

Adherencia

Los beneficios de la profilaxis están ampliamente demostrados; sin embargo, dependen fundamentalmente de la adherencia que presente el paciente a la misma. Este es uno de los puntos donde es fundamental contar con un equipo multidisciplinario que pueda estar atento a cualquier indicio de falla en la adherencia. Se puede determinar con indicadores indirectos, como los registros en la historia clínica y registro de retiro de medicación, o mediante cuestionarios específicos como el VERITAS-Pro (27) o Haemo-Adhaesione (28). De las barreras identificadas que afectan la adherencia, la edad es una de las principales y que se debe destacar. Es clara la mayor adherencia que se observa en pacientes < 12 años en relación a adolescentes y adultos jóvenes, vinculado al control parental (2,29). En la tercera edad, la artropatía avanzada y otras comorbilidades son elementos que influyen negativamente en este aspecto.

Evaluación de resultados

Los resultados del tratamiento profiláctico deben ser evaluados periódicamente y deben incluir datos clínicos objetivos estandarizados así como también indicadores aportados por los pacientes (PROM / PREM). De esta manera podemos evaluar la calidad del servicio brindado centrado en el paciente. Los PROM (patient reported outcomes measures) nos permiten evaluar los resultados reportados por los pacientes y los PREM (patient reported experience measures) la experiencia y nivel de satisfacción durante la asistencia. Es fundamental para lograr datos de calidad elegir cuestionarios validados científicamente, con buena especificidad y sensibilidad, validados al español, adaptados a nuestro nivel cultural y a la edad del paciente (2,30-32).

Tabla 6. Evaluación de resultados. Adaptado de: Guías españolas para el manejo del paciente (2).

	Ejemplos	Periodicidad
Datos clínicos estandarizados	<ul style="list-style-type: none"> • Número de infusiones. • ABRs articulares y no articulares. • HJHS, HEAD US. • Articulación diana sí o no. 	<ul style="list-style-type: none"> • Semestral o anual.
PROM	<ul style="list-style-type: none"> • CATCH Score • Cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud (Peds-QL, SF- 36, CHO-KLAT, Haemo-QoL, Hemofilia QoL, Hemofilia Well- Being Index). • Cuestionarios de capacidad funcional. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anual o bienal.
PREM	<ul style="list-style-type: none"> • Cuestionarios de satisfacción/experiencia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Semestral o anual.

Telemedicina

La aplicación de las tecnologías de la información y comunicación en la salud han posibilitado, a través de la telemedicina, la interacción a distancia con los pacientes, permitiendo controlar la adherencia, valorar la gravedad y localización de los sangrados, recibir información de la actividad física del paciente, entregar resultados, realizar el seguimiento de pacientes e impartir programas educativos entre otros (33). Todos elementos fundamentales en patologías crónicas y en particular en la hemofilia.

Requisitos principales para una profilaxis eficaz

1. Abastecimiento estable e ininterrumpido de tratamientos profilácticos establecidos (CFC y/o terapias sin factor de reemplazo).
2. Monitoreo multidisciplinario constante de la profilaxis y su eficacia en centro de referencia para la hemofilia (profilaxis = trabajo en equipo).
3. Terapia en domicilio administrada por el paciente/cuidador.
4. Asegurar la real comprensión del valor de la profilaxis por parte del paciente/cuidador.
5. Cumplimiento adecuado del régimen profiláctico por parte del paciente/cuidador.

Conclusiones

La profilaxis de inicio temprano y pautada para cada paciente debe ser considerada la norma terapéutica para el tratamiento de la hemofilia hasta que se desarrolle una solución definitiva y a largo plazo como podría ser la terapia génica.

Extra

1. El objetivo de la profilaxis debe ser **prevenir el sangrado** (articular principalmente) permitiendo que el paciente con hemofilia lleve una vida activa y con una calidad de vida similar a la de la población sin hemofilia.
2. Se recomienda como tratamiento principal el régimen profiláctico primario en todos los pacientes con hemofilia A o B severa.
3. La elección del agente hemostático para iniciar la profilaxis dependerá de la disponibilidad del producto y de las características del paciente (estudio PK, estado articular, actividad física, adherencia y estilo de vida) siendo una decisión consensuada con el paciente o cuidadores.
4. En caso de elegir CFC la recomendación es alcanzar niveles valle de un 3-5 % cuando menos.
5. Si los pacientes continúan presentando hemorragias, el régimen debe incrementarse paulatinamente en frecuencia/dosis o ambas (descartar inhibidor).
6. Es fundamental realizar una evaluación periódica del régimen terapéutico y de la adherencia al tratamiento así como de los niveles de calidad y satisfacción asistencial alcanzados.

Tabla 7

	Profilaxis Primaria	Profilaxis Secundaria
Criterio de inicio	<ul style="list-style-type: none"> • <3 años. • Luego de 1^{er} hemartros. • Post hemorragia grave. 	<ul style="list-style-type: none"> • >3 años. • Luego de 2 o más hemartros y antes de la aparición de enfermedad articular.
Agente hemostático	<ul style="list-style-type: none"> • CFC VME. • CFC VMP. • Terapia de No reemplazo. 	<ul style="list-style-type: none"> • CFC VME. • CFC VMP. • Terapia de No reemplazo.
Discontinuidad	No se recomienda.	No se recomienda.
Criterio de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia severa. • Hemofilia moderada con perfil fenotípico de severa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenir sangrado reiterado en articulación diana. • Mejorar estado del aparato locomotor previo a procedimientos (radiosinovectomía, angiembolización, cirugía). • Luego de estos procedimientos.
Criterio de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Negativa de los padres. • Falta de adherencia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Negativa de los padres. • Falta de adherencia.
Esquema (Individualizado y escalonado). Protocolo canadiense.	<ul style="list-style-type: none"> • 50 UI/kg/dosis semanal. • 35 UI/kg/dosis bisemanal. • 25 UI/kg/dosis trisemanal. 	<ul style="list-style-type: none"> • 50 UI/kg/dosis semanal. • 35 UI/kg/dosis bisemanal. • 25 UI/kg/dosis trisemanal.

Bibliografía

1. Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia [Internet]. eLearning Platform. 2012 [citado 5 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://elearning.wfh.org/es/resource/guias-para-el-tratamiento-de-la-hemofilia/>
2. Fundación R, Eugenia V. Guías españolas para el manejo del paciente [Internet]. Sehh.es. [citado 12 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2022/04/27/GUIAS-ESPA-PARA-EL-MANEJO-DEL-PACIENTE-CON-HEMOFILIA.pdf>
3. Malec L, Matino D. Targeting higher factor VIII levels for prophylaxis in haemophilia A: a narrative review. Haemophilia [Internet]. 2023;29(6):1419-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14866>
4. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood [Internet]. 2014;124(26):3880-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-573055>
5. Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu M-Y, et al. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: re-

sults from an international open-label phase 3 trial. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016;14(8):1521-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13360>

6. Astermark J, Blatný J, Königs C, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Hart DP. Considerations for shared decision management in previously untreated patients with hemophilia A or B. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2023;14:204062072311658. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/20406207231165857>
7. Meijón Ortigueira M del M, Álvarez-Román MT, De La Corte Rodríguez H, Butta Coll N, Jiménez-Yuste V. Long-term impact of primary prophylaxis on joint status in patients with severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2023;7(1):100005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100005>
8. Zwagemaker A-F, Gouw SC, Jansen JS, Vuong C, Coppens M, Hu Q, et al. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* [Internet]. 2021;138(26):2853-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2021011849>
9. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B – the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol* [Internet]. 2017;179(2):298-307. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14844>
10. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfus* [Internet]. 2019 [citado 16 de octubre de 2023];17(5):378-84. Disponible en: <https://www.bloodtransfusion.it/bt/article/view/211>
11. Neme D, Elhelou L, Cocca A, Honnorat E. Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita. FUNDACIÓN DE LA HEMOFILIA Argentina [Internet]. 2021 abr. Disponible en: <https://www.hemofilia.org.ar/sites/default/files/protocolos/GuiaTratamientoFHA>
12. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al. Efanesoctocog Alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;388(4):310-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2209226>
13. FNR. Fondo Nacional de Recursos (2023): “Tratamiento de la Hemofilia A con Emicizumab. Normativa de cobertura”. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas. ; 2023 feb.

14. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017;117(07):1348-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1160/th17-01-0030>
15. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(9):809-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1703068>
16. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2019;6(6):e295-305. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30054-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30054-7)
17. Young G, Liesner R, Sidonio RF Jr, Oldenburg J, Jimenez-Yuste V, Mahlangu J, et al. Emicizumab prophylaxis provides flexible and effective bleed control in children with hemophilia A with inhibitors: Results from the HAVEN 2 study. *Blood* [Internet]. 2018;132(Supplement 1):632-632. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-99-118153>
18. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(9):811-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1803550>
19. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* [Internet]. 2019;25(6):979-87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.13848>
20. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R. WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants. *Haemophilia*. 2019;25(5):e33-34.
21. Clinicaltrials.gov. Identificador de estudio NCT04030052. Estudio Emicizumab PUP y Nuwiq ITI, [Internet]. [citado 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04030052>
22. Boggia B, Lemos F, Mezzano R, Tiscornia A, Segovia A. Primera Guía Práctica Clínica de Hemofilia-PAIHEC [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/wp-content/uploads/2020/11/Primera-Guia-practica-clinica-de-hemofilia>.

23. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, Klamroth R, Kenet G, Khoo L, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2023;10(5):e322-32. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(23\)00037-6](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(23)00037-6)
24. Shapiro AD. Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. *Blood Adv* [Internet]. 2021;5(1):279-279. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001140>
25. Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, Malan DR, Teeter J, Charnigo RJ, et al. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol* [Internet]. 2023;200(2):240-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.18495>
26. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia* [Internet]. 2005;11(5):438-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01124.x>
27. Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuño A, Galindo-Piñana P, Nieto-Munuera J, Duncan N, López-Pina JA. Validation of the VERITAS-Pro treatment adherence scale in a Spanish sample population with hemophilia. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2017;11:653-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S126828>
28. Torres-Ortuño A, Cuesta-Barriuso R, Nieto-Munuera J, Castiello-Munuera Á, Moreno-Moreno M, López-Pina JA. Haemo-Adhaesione: A new measure of adherence for adolescent and adult patients with haemophilia. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2020;14:455-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S233601>
29. García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. *Haemophilia* [Internet]. 2015;21(4):458-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.12618>
30. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, et al. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health* [Internet]. 2003;6(5):522-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1524-4733.2003.65309.x>
31. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, Price VE, Gouw SC, Peters M, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a sys-

tematic review of their measurement properties. *Haemophilia* [Internet]. 2017;23(4):497-510. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.13197>

32. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, Wakefield CD, Barnard D, Wu J. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia*. 2004;10(1):34-43.
33. Boccalandro EA, Dallari G, Mannucci PM. Telemedicine and telerehabilitation: current and forthcoming applications in haemophilia. *Blood Transfus* [Internet]. 2019;17(5):385-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2450/2019.0218-18>



Capítulo 7

Manejo del paciente con inhibidor

Dr. Felipe Lemos,¹ Dr. Carlos Petraccia.²

Resumen

En este capítulo se abordará el tema del paciente con hemofilia e inhibidores y su manejo. Se trata de la complicación más temida de esta patología dado los peores resultados observados en el tratamiento de los episodios agudos de hemorragia así como en la prevención de estas. Se analizará la importancia del tema, los factores de riesgo asociados para su desarrollo, incidencia, diagnóstico, manejo de los episodios agudos, profilaxis y tratamiento erradicador (ITI); se establecerán puntos claves para el manejo del paciente que se someta a cirugía o procedimientos invasivos y se realizarán conclusiones pertinentes.

Introducción

Con el desarrollo y advenimiento de las terapias de reemplazo con concentrados de factor de la coagulación (CFC), surge una complicación que condiciona el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con hemofilia: el desarrollo de

1 Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Jefe del Servicio de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ex. Profesor Adj. Cátedra de Medicina Transfusional. Docente Asociado a la Unidad Académica Pediatría C. Facultad de Medicina. UDELAR.

2 Médico del Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

alloanticuerpos de tipo IgG neutralizantes del factor (FVIII o IX) exógenamente administrado denominados inhibidores. En los últimos años el avance tecnológico ha permitido desarrollar nuevas moléculas con diferentes mecanismos de acción pero no han podido hacer olvidar la posibilidad de desarrollar esta complicación que condiciona al paciente con hemofilia (1,2).

Importancia del tema

En 1941, Lawrence y Johnson informaron por primera vez el desarrollo de alloanticuerpos contra el factor VIII (FVIII) o el factor IX (FIX) y desde entonces sigue siendo un gran problema en el tratamiento de la hemofilia (3). La aparición de inhibidores neutralizantes de FVIII o FIX es una de las complicaciones más graves en hemofilia. La misma conlleva un aumento del riesgo de morbilidad a largo plazo, particularmente de daño articular, así como de la mortalidad debido a la dificultad que plantea esta complicación en el tratamiento profiláctico y de las hemorragias (4). También se observa un aumento considerable de las horas de internación y del costo de tratamiento debido principalmente al elevado costo de los agentes bypassantes (1,5). Se trata de un tema en el que aún existen puntos en discusión y en estudio, con información ambigua respecto a la erradicación de estos alloanticuerpos (1).

Fundamentación/ Marco teórico

Factores de riesgo (2).

Se han asociado diversos factores de riesgo que se pueden dividir en :

- Genéticos (no modificables).
 - *Tipo de mutación.* Factor genético más importante. Principalmente las grandes deleciones seguido de las mutaciones sin sentido. La inversión del 22 (responsable del 40-50% de las hemofilias A severas) representan un riesgo de 20%, aproximadamente (6).
 - *Etnia.* Factor controversial pero se describe un mayor riesgo (1,9 - 4,7 veces) en etnias no caucásicas (7).
 - *Historia familiar.* Riesgo aumentado 3,2 veces si un miembro de la familia presenta historia de inhibidores (8).

Se han descrito algunos polimorfismos como el de CTLA-4 que podrían disminuir el riesgo de formación de inhibidores.

- Ambientales (posiblemente modificables). Incluyen tanto los factores relacionados con el tratamiento como los factores de riesgo que activan el sistema inmunológico. El tipo de producto (derivado plasmático o recombinante) podría estar relacionado con el desarrollo de inhibidores en HA pero es un punto aún no bien comprendido y controversial (1). Los estudios recientes indican que el cambio de producto de CFC no incrementa el riesgo de formación de inhibidores (1). Los pacientes de edad avanzada con hemofilia tienen un ma-

yor riesgo de exposición a factores no relacionados con el paciente o ambientales, como infecciones, cirugía y cáncer. Datos recientes en el Reino Unido, mostraron un segundo pico de desarrollo de inhibidores alrededor de los 60 años en pacientes con HA severa (HAS), la mayoría de los cuales eran pacientes tratados previamente (PTP) (5).

Los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores pueden diferir de PTP vs inhibidores de pacientes no tratados previamente (PUP). Existen trabajos que sugieren un papel más importante de los factores no genéticos en el desarrollo de inhibidores de PTP (7).

Incidencia

En pacientes con HA severa, los inhibidores de PUPs se desarrollan en un 30% mientras que los inhibidores de PTP se desarrollan en un 0,1 a 0,6% (7). En HA leve/moderada se desarrollan hasta en un 20% (en su mayoría de baja respuesta) (1). En pacientes con HB para todas las severidades se sitúa entre 1,5 y 5 % y en un 9-23 % para pacientes severos (2). La mayoría de los inhibidores se desarrollan en pacientes con hemofilia grave durante las primeras exposiciones al factor, especialmente entre los 10-20 primeros días de exposición al tratamiento sustitutivo (79% en las primeras 20 exposiciones y el 21% restante dentro de las 75 primeras) (1,9). Una exposición se define como cualquier periodo de 24 hs en el cual se administra factor VIII o IX (1). Los inhibidores rara vez se desarrollan después de las primeras 150 a 200 exposiciones al factor. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha definido los inhibidores que se desarrollan después de 150 exposiciones al factor como inhibidores de PTP (2,5). Se considera que un 30 % de los pacientes con hemofilia A grave desarrollarán un inhibidor, y menos frecuentemente los casos de hemofilia A moderada/leve (3-13 %) (2).

Diagnóstico

La determinación de inhibidores debe realizarse ante la sospecha clínica (falta de respuesta al tratamiento habitual de una hemorragia, hemorragias recurrentes en articulaciones blanco a pesar de terapia de reemplazo adecuada), de rutina y en todos los pacientes que han sido sometidos a tratamientos intensivos durante más de 5 días, dentro de las 4 semanas de la última infusión (1). Asimismo, debe solicitarse en pacientes previo a cirugía o procedimiento invasivo, en caso de respuesta postoperatoria subóptima, cuando el estudio farmacocinético (PK) muestra un pico más bajo al esperado o una disminución de la vida media del factor infundido, en pacientes con hemofilia B ante la presencia de una reacción alérgica asociada a la infusión del FIX (10).

Las pruebas de laboratorio utilizadas para su detección son el ensayo Bethesda o el ensayo modificado Nijmegen- Bethesda considerando un hallazgo positivo ante un título > 0,6 unidades Bethesda (UB) en HA y \geq 0,3 UB en HB (4). Idealmente, deberá realizarse con un periodo de washout (48-72 hs sin administración de factores). Debido al mayor riesgo de aparición de inhibidores du-

rante los primeros años de vida, se recomienda la pauta de monitorización periódica del estatus de inhibidor que se muestra en la tabla 1 (2).

Tabla 1. Pauta de monitorización del status del inhibidor. Elaboración propia.

Frecuencia	Periodo
1 determinación c/5 exposiciones	Hasta las primeras 20 exposiciones (en todas las severidades de hemofilia).
1 determinación c/10 exposiciones	Entre las 20-50 exposiciones (en todas las severidades de hemofilia).
Semestral	HA y HB severas.
Anual	HA y HB leve/moderadas.

Abreviaturas: HA hemofilia A; HB hemofilia B.

Puede tratarse de inhibidores de baja o alta respuesta. Los de baja respuesta tienden a ser transitorios y se definen como un inhibidor positivo que desciende por debajo del rango de diagnóstico en un periodo de 6 meses desde el hallazgo inicial, manteniendo títulos de inhibidor siempre ≤ 5 UB/ml a pesar de exposición reiterada al factor en déficit. Los de alta respuesta (títulos de inhibidor > 5 UB/ml en algún momento) tienden a ser persistentes pudiendo disminuir o incluso desaparecer luego de un periodo variable sin exposición a CFC para aumentar nuevamente a los 3-5 días de una nueva exposición (respuesta anamnésica) (1). Esta determinación tiene importancia en el tratamiento y prevención de los sangrados agudos de los pacientes con inhibidor, así como en el tratamiento planteado para su erradicación. Aproximadamente el 50% de los inhibidores se detectan en pruebas de búsqueda rutinarias mientras que el otro 50%, ante la falta o mala respuesta clínica al uso de CFC (1).

Manejo del paciente con inhibidor (10).

El manejo comprende:

1. Tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos.
2. Profilaxis.
3. Tratamiento de tolerancia inmune(ITI).

1. Tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos

El manejo de los sangrados del paciente con hemofilia e inhibidor depende de varios factores: de la disponibilidad de los agentes hemostáticos, del lugar y magnitud de la hemorragia, del título y tipo de respuesta del inhibidor y de la historia de respuesta del paciente al agente bypaseante (1,10). Para los pacientes con HA e inhibidores que presenten un sangrado, la federación mundial de

hemofilia (FMH) recomienda, en la medida de lo posible, que la elección del tratamiento dependa de si el inhibidor es de alta o baja respuesta (1).

- Inhibidor de baja respuesta (tabla 2).

Tabla 2 . Tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con inhibidor de baja respuesta.

Hemorragias menores	Hemorragias mayores
FVIII-FIX 50-100 UI/Kg/12-24hs por 2-3 días o hasta resolución del cuadro.	FVIII-FIX 100 UI/Kg en bolo IV como dosis inicial, luego 50-100 UI/kg cada 8-12 horas o 10 UI/Kg/hora en infusión continua. Nivel de factor VIII-IX objetivo (>50%).

Abreviaturas: UI unidades internacionales; Kg kilogramos; iv intravenoso; FVIII/FIX factor FVIII/IX.

De no existir protocolos establecidos, se puede utilizar la siguiente fórmula para el cálculo de la cantidad de FVIII necesario como dosis carga para neutralizar el inhibidor :

$$\text{peso(kg)} \times 80 \times [(1- \text{hto}) \times \text{título del Ac (UB)}]$$

Se deben agregar 50 UI/kg adicionales a la dosis carga calculada (1).

- Inhibidor de alta respuesta (tabla 3).
- Agentes bypaseantes.
 1. FVII activado recombinante (rFVIIa)(NOVOSEVEN.®). Recombinante; no produce respuesta anamnésica.
 2. Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) (FEIBA. ®). Contiene FII, IX y X no activados, VII activado y contiene trazas de FVIII. Derivado plasmático. Puede provocar respuesta anamnésica (30 %) (2) y reacciones alérgicas en HB.

Ambos agentes tienen una eficacia demostrada ampliamente aunque presentan gran variabilidad intra e interindividual.

Tabla 3. Tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con inhibidor de alta respuesta.

Hemorragias menores	Hemorragias mayores
rFVIIa: 270 µg/kg/día o 90 µg/kg cada 2 horas por 1-3 dosis/día. Por 2-3 días (a evaluar).	rFVIIa 90-120 µg/kg en bolo i/v cada 2 hs x 24-48 hs, luego cada 3-6 horas.
CCPa: 50-100 UI/kg/día. Por 2-3 días (a evaluar).	CCPa 50-100 UI/kg cada 12 hs (dosis máx./día 200 UI/kg).

Abreviaturas: UI unidades internacionales; Kg kilogramos; iv intravenoso; rFVIIa factor FVII recombinante activado µg microgramos; CCPa complejo protrombinico activado.

Si no se observa una respuesta adecuada o, por el contrario, empeora el cuadro, se sugiere cambiar por el agente bypassante alternativo o plantearse tratamiento secuencial con ambos productos.

- Tratamiento secuencial (tabla 4).

Tabla 4. Tratamientos sugeridos de terapia secuencial en episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidores.

Pauta 1	Pauta 2
Primera dosis: CCPa 100 UI/Kg.	Primera dosis: rFVIIa 90 µg/kg.
6 horas después de la primera dosis: rFVIIa 90 µg/kg cada 2 hs por 2-3 dosis.	A las 3 hs de la primera dosis: CCPa 50 UI/Kg.
A las 4 hs de la última dosis de rFVIIa: CCPa 100 UI/Kg (a las 12 hs de la primera dosis de CCPa).	A las 3 hs de la dosis de CCPa: rFVIIa 90 µg/kg. Alternar entre una y otra droga cada 3 hs (1,10).

Abreviaturas: UI unidades internacionales; Kg kilogramos; rFVIIa factor FVII recombinante activado; µg microgramos; CCPa complejo protrombinico activado.

- *Tratamiento de episodios hemorrágicos agudos en pacientes en profilaxis con emicizumab:* debe realizarse con una dosis menor de los agentes bypassantes por el riesgo de microangiopatía trombótica, IAM non-STEMI y embolismo pulmonar asociado. La FMH recomienda el uso de rFVIIa por encima del CCPAa (1).
 - **rFVIIa:** dosis inicial 90-120 µg/kg, que se repetirá a las 2 a 4 horas de acuerdo con la gravedad de la hemorragia y de la respuesta clínica.
 - **CCPa:** dosis inicial no debe superar 50 UI/kg. Dosis total no debe superar las 100 UI/kg/día.

- **Ácido tranexámico:** 25 mg/kg vía oral c/8 hs y/o uso tópico para episodios de sangrado como epistaxis, gingivorragia u otras hemorragias mucosas.
- **Medidas locales:** hielo, hemostasia local, antifibrinolíticos, en hemorragias leves pueden ser suficientes para detener el sangrado.
- Se encuentran en desarrollo ensayos clínicos aún en fases primarias para el desarrollo de rFVIIa de vida media prolongada y su uso en hemofilia e inhibidores (1).

Hemofilia B

- En pacientes con HB e inhibidor y antecedente personal de reacciones alérgicas, se recomienda el uso de rFVIIa como tratamiento de elección para el manejo de los sangrados. En caso de disponer de CCPa, tener presente que la anafilaxia puede producirse hasta en un 50% de los pacientes. Se recomienda premedicar con antihistaminicos y corticoides y realizar tratamiento en centro asistencial.

Otras recomendaciones

- **Antifibrinolíticos:** pueden ser asociados a rFVIIa, especialmente para sangrados mucosos. Combinación con CCPa controvertida.
- **HA no severa e inhibidor.** Se podrá utilizar desmopresina (previo test con respuesta adecuada) ante hemorragias menores, asociada a ácido tranexámico.

2. Profilaxis

- **HA severa e inhibidor.** No candidatos a ITI o con fracaso de la misma, se recomienda profilaxis con emicizumab por sobre la profilaxis con agentes bypassantes.
- Emicizumab.
- Anticuerpo monoclonal biespecífico de administración subcutánea.
- La dosis de profilaxis es la misma que para pacientes sin inhibidor (3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas (dosis de mantenimiento) (2).
- Suspender bypassantes al menos 48 hs antes de comenzar la profilaxis con emicizumab.
- La dosificación de FVIII, rastreo y titulación de inhibidor deben realizarse utilizando método cromogénico.

- Otros anticuerpos biespecíficos FVIII. **Mim-8** (Novo Nordisk) y **Kymab** (Sanofi) para HA con o sin inhibidor, producto en fase de investigación aún (2).
 - Terapia con fármacos rebalanceadores de la hemostasia (aún en fase de investigación).
 - Inhibidor de antitrombina III **Fitusiran** (Sanofi). Para pacientes con HA o HB, con o sin inhibidor (11).
 - AntiTFPI **Concizumab** (Novo Nordisk). Para pacientes con HA o HB, con o sin inhibidor (12).
 - Inhibidor de proteína C activa (= serpina) (13).
 - *HB e inhibidor*. Considerar profilaxis con rFVIIa o CCPa (en ausencia de reacciones alérgicas al FIX).
- **Bypaseantes (dosis profilaxis):**
- rFVIIa 90 µg/kg/día, días alternos, o 90-270 µg/kg trisemanal.
 - CCPa 85 UI/kg (± 15%) trisemanal.

3. Tratamiento de tolerancia inmune (ITI)

La erradicación del inhibidor es el objetivo fundamental del manejo en los pacientes con hemofilia que presentan esta temida complicación. La ITI es la única estrategia terapéutica que ha demostrado erradicar exitosamente el anticuerpo dirigido contra el FVIII. Este tratamiento debe ser llevado a cabo en Centros de Referencia en Hemofilia. Los posibles resultados de la ITI se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados posibles de la ITI.

ITI exitoso (con CFC de VME)	<ul style="list-style-type: none"> • Título del inhibidor indetectable (<0,6 UB/ml) en 2 o más veces consecutivas medidas mensualmente. • Farmacocinética normal (recuperación plasmática del factor $\geq 66\%$ y la $v_{1/2} > 6$ hs, determinada en un período libre de exposición de 72 hs).
ITI parcialmente exitoso	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del título del inhibidor <5 UB sin normalización de la farmacocinética y ausencia de respuesta anamnésica durante 6 meses de tratamiento a demanda o 12 meses de profilaxis.
ITI fracaso	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de criterios de éxito después de 24- 36 meses de tratamiento ininterrumpido.

Abreviaturas: UI unidades internacionales; $v_{1/2}$ vida media.

Es fundamental evitar interrupciones de la ITI y seguir cuidadosamente el protocolo establecido. El promedio de éxito de la ITI en HA severa es del 70-80% y de <30% en HB.

Factores predictores de éxito:

- Título <10 UB/ml previo al inicio ITI.
- Pico histórico del título de inhibidor <200 UB/ml.
- Pico del título de inhibidor durante ITI <100 o 250 UB/ml.
- Mutaciones no nulas del FVIII, como pequeñas inserciones o pequeñas deleciones y mutaciones missense.
- ITI ininterrumpida.
- Primer intento de ITI (o ITI primaria).

Inicio de la ITI:

- A la brevedad posible desde el diagnóstico. De no ser posible, esperar que el título de inhibidor sea <10 UB/ml.
- Tiempo de espera para el descenso del título: 2 años salvo hemorragias severas y/o recurrentes.
- Edad del paciente no es limitante para el inicio de la ITI.

Esquema inicial:

Pacientes con inhibidor de baja respuesta.	• FVIII (VME) 20 a 50 UI/kg 3 veces por semana o días alternos.
Pacientes con inhibidor de alta respuesta.	• En pacientes de buen pronóstico FVIII (VME) 50-100 UI/kg 3 veces por semana. • En pacientes de mal pronóstico esquema de alta dosis: FVIII 100 a 200 UI/kg/día.

Abreviaturas: UI unidades internacionales; Kg kilogramos; FVIII factor FVIII; VME vida media estándar.

La profilaxis asociada a ITI debe considerarse paciente a paciente de acuerdo al fenotipo de sangrado. Puede realizarse con agentes bypassantes a dosis habituales o con emicizumab. En caso de asociar profilaxis con emicizumab se recomienda un esquema de ITI de dosis bajas o intermedias. En pacientes pediátricos con inhibidores se ha descrito un régimen de ITI con emicizumab concomitante llamado "protocolo Atlanta". Este protocolo consiste en el uso de emicizumab a la dosis carga recomendada de 3 mg/kg/semana durante cuatro semanas, seguidas de 1,5 mg/kg/semana o 3 mg/kg/2 semanas de mantenimiento e ITI con cualquier FVIII recombinante o derivado plasmático a dosis de 50-100 UI/kg trisemanal comenzando 4 semanas o más luego del inicio del emicizumab (14). Estos nuevos fármacos (emicizumab) no deben hacer olvidar que el tratamiento erradicador del inhibidor (ITI) debe ser realizado, fundamentado en que los pacientes que reciben emicizumab todavía van a requerir en algún momento tratamiento hemostático, ya sea para el control de potenciales he-

morragias, traumatismos o procedimientos quirúrgicos (2). Otro argumento en favor de la erradicación del inhibidor es tener la posibilidad de ofrecer a estos pacientes opciones de futuro como la terapia génica, dado que, en la actualidad, la presencia de un inhibidor podría suponer una contraindicación (15).

Varios estudios están en curso con el objetivo de evaluar el uso de emicizumab durante la ITI. A modo de ejemplo, el estudio denominado MOTIVATE plantea tres enfoques diferentes: ITI sin emicizumab, ITI en combinación con emicizumab y emicizumab solo sin intento de ITI (16).

Seguimiento de la ITI:

- Titulación mensual.
- Descenso de al menos el 20% del título de inhibidor a los 6 meses del pico alcanzado en la ITI, continuar con el mismo esquema.
- Evaluación mensual del estado articular y fenotipo sangrador. Se puede modificar el esquema en base a estos parámetros.
- Si ITI exitosa: indicar esquema de profilaxis con FVIII a largo plazo o emicizumab de estar disponible.
- Si ITI parcial: profilaxis idealmente o tratamiento a demanda.
- Al finalizar ITI : control de laboratorio mensual los primeros 6 meses y luego c/2 meses hasta el primer año.
- Si no se obtiene una reducción de al menos el 20% dentro de los 6 meses posterior al pico intra ITI considerar acciones de 2da línea (2,10,17):

Aumentar la dosis a FVIII 100 a 200 UI/kg/día.

Cambiar de producto de FVIII.

Agregar inmunosupresores/moduladores (Rituximab).

Suspender ITI.

- Si no se obtiene una disminución del título del inhibidor de al menos 20% a los 6 meses de iniciada la segunda línea de tratamiento, se debería suspender definitivamente la ITI.

Acceso venoso:

- Puede ser necesaria la colocación de accesos venosos centrales implantables, principalmente en pacientes que reciben factor diariamente o presentan dificultad en sus accesos venosos periféricos.

Hemofilia B:

- **Baja tasa de éxito (13-31%) (2).**
- **Riesgo de reacciones anafilácticas y síndrome nefrótico.**
- **Dosis de FIX utilizadas en ITI similares a las de FVIII.**
- Se recomienda realizarlo junto con protocolos que incluyan inmunomoduladores o inmunosupresores (18).

Profilaxis después de la ITI.

HA con inhibidor en los que ha fallado la ITI.	1. Emicizumab. 2. Agentes Bypass.
HA con ITI exitoso.	• FVIII trisemanal. • Emicizumab (*)

() Queda por evaluar el potencial riesgo de recurrencia del inhibidor en los pacientes que han alcanzado respuesta exitosa si no tienen más exposición regular a concentrados de FVIII (19). Se diseñó el estudio PRIORITY con el objetivo de aclarar si la terapia continuada con FVIII es necesaria para prevenir la recurrencia del inhibidor. Este ensayo aleatoriza pacientes con inhibidor de alto título con ITI exitoso a recibir emicizumab solo o emicizumab más FVIII semanal (20).

Cirugía en pacientes con inhibidor (10)

La cirugía en pacientes con hemofilia e inhibidores es siempre un procedimiento de alto riesgo. Requiere que se realice, de ser posible, en Centros de Referencia para la Hemofilia y la participación de un equipo multidisciplinario antes y después del procedimiento (10).

Puntos claves

- Se debe disponer de suficiente cantidad de concentrados de factores para cubrir todo el tratamiento y cualquier posible complicación.
- Contar con laboratorio de hemostasia para la detección y cuantificación de inhibidores.
- Cuantificar el inhibidor previo a cualquier procedimiento quirúrgico.
- Las cirugías de coordinación en pacientes con inhibidores deben ser planificadas para el comienzo de la semana y a primera hora de la mañana.
- En pacientes con inhibidor de baja respuesta, se pueden utilizar altas dosis de FVIII/FIX para lograr niveles superiores a 50%.

- Dosis sugeridas de agentes bypass para cirugías en pacientes con hemofilia e inhibidor de alta respuesta se muestran en la tabla 6.
- Altas dosis de FIX en cirugías de pacientes con HB deben evitarse si tienen antecedentes de reacciones alérgicas.
- La duración del tratamiento depende del tipo de cirugía: de 1 a 5 días para cirugías menores y de 7 a 14 días para las mayores. Luego se indicará profilaxis intermitente, según el caso.
- Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico) pueden usarse junto al rFVIIa, con CCPa es controvertido.
- El uso secuencial de agentes bypass (alternar rFVIIa y CCPa c/3 hs) ha demostrado mayor eficacia que el uso de un solo agente bypass, permitiendo una dosis total por día de CCPa menor (1).
- En pacientes con HA no severa e inhibidor con prueba a la desmopresina positiva, ésta puede utilizarse en procedimientos menores.
- No se recomienda la tromboprolifaxis con heparinas.

Tabla 6. Dosis sugeridas de agentes bypass para cirugías en pacientes con hemofilia e inhibidor de alta respuesta (10).

Tipo de cirugía	Preoperatorio	Postoperatorio (1- 5 día)	Postoperatorio (6- 14 día)
Cirugía menor	<ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa adultos: 90-180 µg/kg niños: 120-180 µg/kg • CCPa 50-100 UI/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa 90-150 µg/kg c/2 hs por 4 dosis y luego cada 3-6 hs • CCPa 50-100 UI/kg c/12-24 hs 	
Cirugía mayor	<ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa adultos: 90-180 µg/kg niños: 120-180 µg/kg • CCPa 75-100 UI/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa 90-120 µg/kg c/2 hs por 48 hs, luego c/3 hs • CCPa 75-100 UI/kg c/8-12 hs 	<ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa 90-120µg/kg c/4-6 hs • CCPa 75-100 UI/kg c/12 hs

Abreviaturas: UI unidades internacionales; Kg kilogramos; rFVIIa factor FVII recombinante activado; CCPa complejo concentrado protrombínico activado; µgr microgramos; hs horas.

En pacientes en tratamiento profiláctico con emicizumab u otros fármacos de terapia no sustitutiva se recomienda, en caso de cirugías mayores, la preparación quirúrgica con agentes bypass, siendo la primera opción el rFVIIa a dosis bajas-intermedias (21). En caso de procedimientos menores pueden no requerir agentes bypass (22,23).

Conclusiones

- El desarrollo de inhibidores en hemofilia continúa siendo una complicación destacada. A pesar de contar con moléculas distintas al FVIII (emicizumab), la erradicación de los inhibidores mediante ITI sigue siendo el objetivo principal en el manejo de los pacientes con esta complicación.
- La terapéutica con emicizumab es una opción para los pacientes con HA e inhibidor que deben retrasar o no pueden o no quieren someterse a ITI así como en aquellos en que esta fracasa.
- En pacientes con HB son bajas las tasas de éxito en la erradicación de los inhibidores. Los nuevos agentes que se encuentran en fases avanzadas de desarrollo, pueden suponer alternativas eficaces para el control y prevención de sangrados en estos pacientes.

Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe S. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(S6):1-158.
2. Fundación R, Eugenia V. Guías españolas para el manejo del paciente [Internet]. Sehh.es. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2022/04/27/GUIAS-ESPA-PARA-EL-MANEJO-DEL-PACIENTE-CON-HEMOFILIA.pdf>
3. Oldenburg J, Pavlova A. Factores de riesgo genéticos para inhibidores de los factores VIII y IX. Hemofilia. 2006;12:15-22.
4. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. Haemophilia [Internet]. 2018;24(2):186-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.13424>
5. Kim JY, You CW. The prevalence and risk factors of inhibitor development of FVIII in previously treated patients with hemophilia A. Blood Res [Internet]. 2019;54(3):204-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5045/br.2019.54.3.204>
6. Gouw SC, Van Der Bom JG, Van Den Berg HM, Zewald RA, Ploos Van Amstel JK, Mauser-Bunschoten EP. Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients: F8 GENOTYPE AND INHIBITOR DEVELOPMENT. Haemophilia [Internet]. 2011;17(2):275-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02420.x>
7. Astermark J, Oldenburg J, Escobar M, White GC 2nd, Berntorp E, Malmö International Brother Study study group. The Malmö International Brother

- Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A. *Haematologica*. 2005;90(7):924-31.
8. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, Driggers J, Payne A, Kelly FM, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity: F8 AND F9 MUTATIONS IN US HAEMOPHILIA PATIENTS. *Haemophilia* [Internet]. 2012;18(3):375-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02700.x>
 9. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* [Internet]. 2019;134(3):317-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019000658>
 10. DELAHEMOPHILIA Argentina F. Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita [Internet]. Org.ar. [citado 3 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.hemofilia.org.ar/sites/default/files/protocolos/GuiaTratamientoFHA>
 11. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(9):819-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1616569>
 12. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood* [Internet]. 2019;134(22):1973-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019001542>
 13. Aymonnier K, Kawecky C, Arocas V, Boulaftali Y, Bouton MC. Serpins, new therapeutic targets for hemophilia. *Thromb Haemost* [Internet]. 2021;121(3):261-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1716751>
 14. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia* [Internet]. 2019;25(5):789-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.13819>
 15. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B. Future of Immunotolerance Treatment Group. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25:676-84.
 16. U.S. National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov. Modern Treatment of Inhibitor-Positive PATIENTS with haemophilia A - An international observational study. Treatment of hemophilia A patients with FVIII inhibitors

(MOTIVATE) [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023019>

17. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood* [Internet]. 2014;124(23):3365-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-577643>
18. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F. Semin Inhibitors in Hemophilia B. *Thromb Hemost*. 2018;44(6):578-89.
19. Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors. *Br J Haematol* [Internet]. 2019;186(3):400-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15942>
20. Young G. Management of children with hemophilia A: How emicizumab has changed the landscape. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19(7):1629-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15342>
21. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(9):811-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1803550>
22. Santagostino E. Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizumab ▼ in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors. *ISTH*.
23. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, Chambost H, Lasne D. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). 2019;25:731-7.



Capítulo 8

Manejo de las complicaciones musculoesqueléticas

Dr. Alexis Sosa,¹ Dra Leticia Gaiero,² Lic. Ft. María Arocena,³ Dr. Rogelio Rey.⁴

Introducción

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria, de transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Por consiguiente, los pacientes afectados son, en su gran mayoría, de sexo masculino. Existen dos tipos principales de hemofilia, según el factor de coagulación deficitario: la hemofilia A, cuando se trata del factor VIII (FVIII), y la hemofilia B, cuando es el factor IX (FIX).

Las manifestaciones hemorrágicas de la hemofilia están directamente relacionadas con la gravedad del déficit de FVIII o FIX (1). Afectan sobre todo a músculos y articulaciones. Los hematomas musculares y subcutáneos suelen ser las manifestaciones más precoces. Las afecciones articulares constituyen una cau-

1 Asist. Clínica de Traumatología y Ortopedia - Udelar

2 Dra. Asistente de la Clínica de Traumatología y Ortopedia - Udelar

3 Licenciada en Fisioterapia del Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

4 Profesor Clínica de Traumatología y Ortopedia de Adultos - Udelar

sa de morbilidad en la hemofilia grave y moderada con hemartrosis agudas, y sus secuelas a mediano y largo plazo (2).

La expresión fisiológica del factor tisular (FT-iniciador in vivo de la coagulación plasmática) es muy escasa en las articulaciones y músculos estriados; esto es relevante dado que el FT ligado al FVII activa el FX produciendo así escasas cantidades de trombina, lo cual explica la mayor afectación en estos sitios, al contrario de lo que sucede en muchos otros tejidos (como corazón, riñones, cerebro, testículo) (3).

Por lo tanto, la fase de amplificación de la coagulación es fundamental. En caso de déficit de FVIII o FIX, los sangrados intraarticulares e intramusculares son más frecuentes que en los otros tejidos ricos en FT, ya que la fase de amplificación no puede compensar la fase de iniciación (4). En los pacientes hemofílicos, las hemartrosis representan el 70-80% de las manifestaciones hemorrágicas musculoesqueléticas, frente al 10-20% de los hematomas musculares (5). Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas, los codos y los tobillos (6). Se trata de articulaciones sinoviales de tipo «ginglino o bisagra», es decir, que sólo proporcionan movimiento en direcciones opuestas: flexión/extensión. Así, estas articulaciones están poco protegidas de las tensiones laterales responsables de presiones mecánicas que favorecen las hemartrosis. En cambio, las enartrosis (hombros y caderas), de superficie esférica, están menos expuestas a los sangrados.

El desarrollo de lesiones articulares artropáticas está directamente asociado a las hemartrosis a repetición (7). Cuando la hemartrosis es voluminosa o recidivante, se desarrolla una sinovitis subaguda o crónica. Los problemas musculoesqueléticos no relacionados con las articulaciones en la hemofilia, son esencialmente, hematomas de tejidos blandos, hematomas musculares y pseudotumores que constituyen entre un 10 y un 20 % de las lesiones (8).

Importancia del tema

Múltiples elementos determinan el alcance y gravedad de esta patología. La importancia de este capítulo radica en que, si bien la hemofilia es una enfermedad hematológica, sus consecuencias clínicas se evidencian mayormente a nivel musculoesquelético.

La afectación osteoarticular está directamente relacionada a la gravedad de la hemofilia y a la frecuencia de sangrados en las articulaciones blanco.

Los sangrados frecuentes y la inflamación crónica generan una destrucción progresiva e irreversible de las articulaciones; ello conlleva dolor, deformidad, pérdida de función y consecuencias severas sobre la calidad de vida de los enfermos con repercusión en la esfera familiar, social y laboral.

El pronóstico funcional de los pacientes varía ampliamente entre individuos, siendo uno de los determinantes más importantes que esté o no en tratamiento

profiláctico, así como la rapidez y calidad del tratamiento de cada episodio hemorrágico (9,10).

El objetivo de este capítulo es presentar el manejo de las manifestaciones musculoesqueléticas de la hemofilia en Uruguay y proporcionar recomendaciones más actualizadas basadas en evidencia para su prevención y tratamiento.

Aspectos en las pruebas de imagen

Uno de los aspectos más interesantes sobre la hemofilia es que existe en los pacientes una disociación clínico-radiológica, donde se puede encontrar imagenología muy alterada con poca o ninguna traducción sintomática.

En consecuencia, debe hablarse en varias oportunidades con el paciente para conocer sus síntomas, limitaciones y expectativas antes de indicar algún procedimiento invasivo: "se tratan pacientes, no imágenes". Los tratamientos quirúrgicos deben dejarse para cuando no hay respuesta a un tratamiento conservador completo.

Ecografía

Ayuda a definir el tratamiento sustitutivo en cada caso.

Todos los signos ecográficos observados en la hemofilia son inespecíficos (11).

Está indicada para seguimiento de la salud articular detectando alteraciones subclínicas en pacientes sin historia de hemartrosis (HEAD-US) y, en casos agudos, para diagnóstico y seguimiento de hemartrosis y hematomas musculares. Es un estudio accesible e inocuo (12,13).

Los signos ecográficos dependen del estadio de la artropatía:

- En un estadio incipiente: un derrame intraarticular de ecogenicidad variable, un engrosamiento hipervascularizado de la sinovial y un borramiento del cartílago articular.
- En un estadio avanzado: una irregularidad y un adelgazamiento del cartílago hasta su destrucción total, erosiones subcondrales y aparición de osteofitos, hipertrofia sinovial fibrosa y fibrosis septal, así como depósitos de hemosiderina.

Asociada al Doppler pulsado, la ecografía también permitiría distinguir una hemartrosis subclínica de una hipertrofia sinovial (14).

Conviene destacar las principales limitaciones encontradas en la práctica: el carácter técnico-dependiente de los resultados y la imposibilidad de analizar las lesiones óseas centrales (15).

Radiografía

Las radiografías simples constituyen un elemento indispensable para el control articular. Las lesiones visibles en las imágenes son el reflejo de secuelas fisiopatológicas de las hemartrosis y guardan una estrecha correlación con el número de episodios de estas últimas (16). Las lesiones radiológicas también son inespecíficas, y es el contexto clínico el que confirma el diagnóstico de artropatía hemofílica. Sin embargo, en las artropatías avanzadas, destaca la presencia de un denso ribete periarticular de hemosiderina que corresponde a la tumefacción sinovial repleta de estos depósitos. Este signo es bastante característico de la hemofilia, aunque también se observa en la sinovitis vellonodular, en las hemartrosis crónicas inespecíficas e incluso en la artritis reumatoide (17). Se han descrito numerosas lesiones inespecíficas, y su sucesiva aparición refleja la evolución hacia la artropatía hemofílica. Afectan a la cavidad articular, la membrana sinovial y el tejido óseo.

En la Rx, las hemartrosis que se producen durante la infancia provocan trastornos del crecimiento óseo. Las lesiones óseas típicas consisten en una desmineralización epifisaria con presencia de líneas de detención de la maduración o «líneas de Harris» (18). En el niño se observa una modificación de la morfología ósea con una hipertrofia epifisaria. En el adulto, de manera más global, se observan imágenes de remodelado en las extremidades óseas que presentan una superficie articular irregular con lesiones degenerativas de tipo geodas epifisarias y subcondrales.

Tomografía computarizada (TC)

La TC es una excelente prueba de imagen. Tiene mayor sensibilidad que las radiografías estándar para detectar afecciones óseas precoces. Además, se puede usar para la planificación preoperatoria y para evaluación y seguimiento de quistes o seudotumores intraóseos subcondrales.

Resonancia Nuclear Magnética (RNM)

La RNM es de gran utilidad para el diagnóstico precoz de las lesiones:

Derrame articular.

Anomalías de la membrana sinovial. Lesiones cartilaginosas y óseas.

Enfoque terapéutico de las complicaciones musculoesqueléticas en hemofilia

En el manejo terapéutico de estos pacientes es imprescindible el enfoque multidisciplinario; dentro de este equipo, el médico hemoterapeuta es el responsable del tratamiento de reemplazo del déficit de factor, por lo que, antes de realizar cualquier tipo de intervención terapéutica, se debe estar en comunicación con él.

Sinovitis y artropatía hemofílica.

Todos los pacientes con hemofilia severa sin tratamiento profiláctico experimentan varios episodios de hemartrosis por semana; en general, los primeros episodios ocurren cuando el paciente comienza a caminar.

Las rodillas son las articulaciones más comúnmente afectadas, seguidas de los tobillos, los codos y, con menos frecuencia, las caderas. Sólo el 30% de las hemartrosis en pacientes con hemofilia severa ocurren en respuesta a trauma identificable.

Se describe como articulación diana a la articulación en la que se producen 3 o más sangrados en un periodo de 6 meses o, tal como se define en el estudio CHES, abarca cualquier articulación con sinovitis crónica conocida (19).

La hemartrosis recidivante o voluminosa genera una sinovitis aguda o crónica. Con el tiempo, la sinovial pierde sus funciones fisiológicas de nutrición, lubricación del cartilago articular y depuración de los residuos intracavitarios. En este contexto, se desarrolla una neoangiogénesis patológica que favorece las recidivas hemorrágicas y, de esta forma, se establece un círculo vicioso, en el que la sinovial adquiere propiedades agresivas y contribuye a la destrucción del cartilago. Además, la sangre tiene un efecto deletéreo directo sobre el cartilago, como se ha podido confirmar in vivo en modelos animales (20,21,22). La etapa final de la enfermedad se manifiesta por contractura fibrosa, pérdida del espacio articular, desorganización sustancial de las estructuras articulares y dolor debido a la artritis degenerativa (23,24).

Una vez iniciado el sangrado, además de la terapia sustitutiva se pueden administrar analgésicos distintos de la aspirina. El paciente debe mantener reposo y evitar cargar peso hasta que el dolor desaparezca. La contractura en flexión antálgica de la articulación se resuelve generalmente en 24 h. Se recomiendan ejercicios inicialmente isométricos y luego isotónicos que son efectivos para evitar la inhibición muscular refleja secundaria. La crioterapia puede ayudar a aliviar el dolor y promover la coagulación.

En pacientes con grandes derrames, sintomáticos, la artrocentesis puede ser una opción pues actúa previniendo el daño articular y mejora rápidamente los síntomas, tanto el dolor como la movilidad articular (25-29). Cuando no se logre un control de la afectación articular se pasará a las siguientes opciones de tratamiento (30).

Sinovectomía por inyección intraarticular (sinoviortesis)

La sinovectomía radioterápica o química es el tratamiento de elección en articulaciones con hemartrosis recurrente y/o sinovitis hemofílica, ya sea como procedimiento de primera línea o tras el fracaso inicial. Múltiples fármacos se han utilizado a lo largo de la historia del tratamiento, sin embargo, la rifampicina (sinovectomía química) es económica aunque requiere inyecciones repetidas. Este agente se utiliza principalmente en tobillos y en codos (31); para las sinovectomías con radiación se podría utilizar el litrio 90 (32), el fósforo 32 y el

renio. El éxito se define como una reducción de al menos el 75% en la frecuencia de hemartrosis, el alivio del dolor y la preservación de la movilidad (14,33,34). El procedimiento se puede repetir hasta en tres oportunidades con al menos 6 meses de diferencia (35) y los resultados son mejores en los niños. El procedimiento no detiene la progresión del daño articular preexistente (36). Este es un procedimiento que tiene contraindicaciones absolutas y relativas como son la artritis séptica y hemorragias graves, entre otras.

La sinovectomía quirúrgica ya sea abierta o artroscópica, según la articulación y la experiencia del cirujano, sería el único medio para lograr la mayor cantidad de membrana sinovial afectada, pudiendo asociarse otros procedimientos en el mismo acto quirúrgico (resección de osteofitos, limpieza de la articulación, etc.) (17,37,38).

La sinovectomía debe realizarse antes de que se pierda el 50% del cartílago articular y no detiene la progresión de la artropatía crónica preexistente. La sinovectomía quirúrgica o artroscópica a menudo se reserva para las articulaciones que no han mejorado con radiación o sinovectomía química.

Embolización endovascular

Dado el mecanismo patogénico de la artropatía hemofílica, otro de los tratamientos indicados puede ser la embolización angiográfica, como un medio para reducir el sangrado recurrente en las articulaciones diana de pacientes con hemofilia y disminuir la sinovitis crónica (39-43).

El procedimiento se indica cuando los tratamientos con profilaxis han fracasado o presenta contraindicación para realizar sinoviortesis. Una vez identificadas las arterias hipertróficas que causan hipervascularidad, se embolizan. Consideramos que la embolización fue exitosa cuando en la angiografía final se pudo evidenciar una reducción $\geq 90\%$ del área hiperémica (44).

Inyecciones intraarticulares

Las inyecciones intraarticulares de glucocorticoides, ácido hialurónico y anestésicos locales se utilizan muy raramente y es discutible su utilidad en hemofílicos (45,46).

Hematomas musculares

Los hematomas musculares constituyen más del 10% de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia y suelen ocurrir en respuesta a un traumatismo (25-47). Su diagnóstico y cuantificación se realiza con ecografía, tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética (MRI). Ningún músculo está exento de tener sangrados; los sitios de afectación se pueden dividir en cuatro categorías: 1) El sangrado en un músculo con una fascia tensa causa un fuerte aumento de presión que promueve la hemostasia y conlleva un riesgo de síndrome compartimental. 2) Los hematomas en los músculos del cuello, la lengua o el piso de la boca pueden causar compresión u obstrucción de las vías respiratorias superiores que ponen en peligro la vida. 3) Hematomas en músculos con fascias

laxas rara vez causan atrapamiento de vasos sanguíneos o nervios (ciática en hematomas de los músculos de los glúteos), pero pueden provocar una pérdida de sangre potencialmente mortal, especialmente en niños. A esta categoría pertenecen el músculo psoasíliaco, y la pared abdominal. 4) Los hematomas en otros sitios causantes de complicaciones menos graves que a menudo están relacionadas con un tratamiento inadecuado o insuficiente, incluidas las lesiones tendinosas, infección y pseudotumores. El sangrado recurrente en el mismo sitio es poco común, excepto en los músculos psoas-íliacos.

El error de diagnóstico es otro riesgo asociado con los hematomas musculares. Por ejemplo, un hematoma en el músculo psoas puede simular una hemartrosis de la cadera o una apendicitis aguda. La terapia de reemplazo es el componente principal del tratamiento, al igual que con las hemartrosis. No se ha acordado la duración óptima del tratamiento y es difícil de predecir en el momento de la presentación del paciente.

Los cambios en la intensidad del dolor y los hallazgos de los estudios de imágenes son útiles para decidir cuándo suspender el tratamiento. No es infrecuente que la terapia de reemplazo deba administrarse durante varios días o incluso semanas. El tratamiento conservador es apropiado sólo si el hematoma es pequeño y está ubicado en un área donde no hay riesgo de complicaciones.

El reposo es indispensable al inicio para favorecer la hemostasia y el tratamiento del dolor.

La fisioterapia temprana busca prevenir contracturas de músculos y tendones, y estimular las contracciones musculares que expulsan la sangre, acelerando así la resorción sanguínea.

La cirugía para drenar el hematoma rara vez es necesaria (48) y algunos creen que es inapropiada debido a una tasa de infección inaceptablemente alta (49).

Pseudotumores

Un pseudotumor es un hematoma muscular recurrente, crónico, encapsulado y de expansión lenta. Esto conduce a la formación de masas encapsuladas que contienen sangre coagulada y tejido necrótico. El término "pseudotumor" deriva de los cambios esqueléticos radiográficos que consisten en áreas de destrucción ósea y formación de hueso nuevo, así como calcificación y/o osificación de los tejidos blandos circundantes, asemejándose a un tumor esquelético maligno (50,51,52).

Hay 3 clases de pseudotumores: Tipo 1: quiste simple que se desarrolla dentro de un músculo. Tipo 2: un quiste que se desarrolla en un músculo y tiene un suministro de sangre extenso en la región de su unión a un hueso, lo que lleva a la compresión de la corteza y al adelgazamiento progresivo de la misma. Tipo 3: comienza como una hemorragia subperióstica y destruye la estructura del hueso subyacente; se considera un verdadero pseudotumor y se origina en el

mismo hueso. Debido al agrandamiento del quiste que resulta en la compresión del hueso, los pseudotumores a menudo conducen a la erosión y fractura de la estructura ósea (53,54).

El diagnóstico se realiza mediante el examen físico al evidenciarse una masa palpable y con la imagenología. La localización femoral es la más frecuente, seguida de la pelvis y, con menor frecuencia, la tibia. Las radiografías suelen ser suficientes, aunque pueden ser necesarios estudios complementarios para evaluar los tejidos blandos. Se recomiendan resonancia magnética y tomografía computarizada tridimensional (55). Una vez hecho el diagnóstico, el manejo depende del sitio, el tamaño, la tasa de crecimiento y el efecto sobre las estructuras adyacentes. La ecografía seriada junto a la evolución clínica, es una forma inteligente de seguir estos pacientes en vista a la decisión terapéutica la cual siempre será multidisciplinaria.

Las opciones recomendadas por la FMH incluyen un enfoque conservador para pacientes con hemofilia que presenten pequeños pseudotumores (sin pseudocápsula) o aquellos que se están encogiendo con la terapia de reemplazo.

Para pacientes con hemofilia que presenten pseudotumores grandes, se recomienda la escisión quirúrgica del pseudotumor con la pseudocápsula. La planificación preoperatoria debe ser muy cuidadosa, no solo del procedimiento a realizar, sino además contemplar en forma conjunta el manejo postoperatorio del paciente, contando con un centro de cuidados intensivos para el soporte. Podrían estar indicados una TC o una angiotomografía, particularmente en casos de pseudotumores grandes y eventual embolización de la arteria nutricia del tumor para disminuir su tamaño y evitar sangrados masivos durante la cirugía, facilitando el procedimiento y mejorando el pronóstico en vista a resultados a largo plazo.

Otra opción de acuerdo al algoritmo publicado por Caviglia es el uso de curetaje y relleno con Gelfoam® en lesiones menores a 3 cm y curetaje con relleno con hidroxapatita en lesiones mayores a 3 cm.

Las fluctuaciones en los niveles de factor durante el primer año posoperatorio es otro parámetro a tener en cuenta y podrían incrementar las posibilidades de recurrencia de la hemorragia. Por ende, el monitoreo estrecho, la planificación preoperatoria y la corrección ideal de los niveles de factor son elementos decisivos para el pronóstico, no solo de la cirugía, sino de la evolución de estos pacientes (56,57).

Hemofilia y cirugía electiva

Debido a los avances en la terapia de sustitución, los pacientes con hemofilia pueden ser tratados con cirugía. Ésta debe practicarse en un centro especializado. La FMH recomienda terapia de reemplazo de factor previo y posterior al procedimiento, además de un estrecho monitoreo y control del dolor, con mayores dosis de analgésicos durante el periodo postoperatorio inmediato.

Asimismo, insiste en rehabilitación gradual con un fisioterapeuta con experiencia en el tratamiento de la hemofilia (56).

En la rodilla existen varias indicaciones quirúrgicas como desviaciones axiales, disparidades de longitud, deformaciones epifisarias y artrosis (58,59). Algunos tratamientos de uso en esta articulación son el relleno de quistes o pseudotumores subcondrales con hidroxiapatita, así como la resección de osteofitos dolorosos. Sin embargo, suelen aparecer complicaciones y el destino final obliga a utilizar una prótesis total de rodilla (60,61), obteniendo un 80% de resultados buenos.

También es cierto que la artroplastia total de rodilla puede sufrir numerosas complicaciones que son más frecuentes que en el paciente sin hemofilia.

En el tobillo suelen presentarse cuatro situaciones quirúrgicas: El valgo tibioastragalino, la presencia de osteofitos tibioastragalinos en la parte anterior de la articulación, el equino fijo del pie y el compromiso de la articulación astragalocalcaneoescafoidea. Su resolución puede variar desde osteotomías de realineación, resección de los osteofitos involucrados hasta técnicas sobre partes blandas, como alargamientos tendinosos y artrodesis en casos muy avanzados.

En el codo, la limitación de la pronosupinación puede combatirse mediante la resección de osteofitos y, en situaciones muy avanzadas, la resección de la cabeza radial, acompañada de una limpieza de la articulación (62,63).

La artropatía crónica de la cadera es poco frecuente. Puede originarse por una osteonecrosis aséptica de la cabeza femoral (aparecida en el niño a continuación de una hemartrosis), por una sinovitis hemofílica crónica (caso más frecuente) o por una coxa valga. Cuando la función se encuentra demasiado alterada debe considerarse la posibilidad de una sustitución protésica total (64,65).

La cirugía "multinivel" es una estrategia que, de ser posible, es muy atractiva, ya que esto favorece un balance costo efectivo positivo, genera ahorro en el uso de procoagulantes o factor y establece rehabilitación organizada, adecuada y precoz.

En todo caso, para pacientes con hemofilia que requieran cirugía ortopédica, particularmente en casos en los que hay hematoma al cerrar heridas, así como cavidades o espacios vacíos, la FMH sugiere el uso de mejoradores de la coagulación locales y la infiltración de las heridas con agentes anestésicos locales, con un sellador o aerosol de adrenalina y fibrina para controlar el sangrado (56-66).

Fracturas

Las fracturas son relativamente menos frecuentes en esta enfermedad, debido al estilo de vida protegido de los pacientes y al menor nivel de actividades (67). En trabajos publicados, han subrayado un patrón cambiante de fracturas, volviéndose más comunes en la extremidad superior, ocurriendo a edades más

tempranas pero siendo menos frecuentes que en la población general (68). Se debe controlar y registrar el estado neurológico y vascular de la región distal de la fractura antes y después de tratar la misma, ya que es más probable que ocurra un síndrome compartimental (67).

El tratamiento de las fracturas debe incluir el reemplazo inmediato del concentrado de factor por una duración variable dependiendo del tipo de fractura, el lugar de la lesión y el tratamiento a instituir (66). Cuando está indicado un tratamiento conservador, se prefieren las férulas antes que el yeso circunferencial. El plan de tratamiento quirúrgico debe ser apropiado para la fractura específica y seguir los mismos principios que se utilizan para las técnicas estándar, bajo una cobertura adecuada de concentrados de factor de coagulación. Las expectativas de curación y resultado funcional suelen ser las mismas que las de los que no tienen hemofilia (Anexo - IMAGEN 1) (69). Merecen especial atención las fracturas adyacentes a articulaciones con degeneración articular hemofílica existente. La inmovilización prolongada tiende a provocar una limitación significativa del ROM y debe evitarse. La fisioterapia debe iniciarse tan pronto como se estabilice la fractura para restaurar el movimiento, la fuerza muscular y la función. Para una mayor prevención de fracturas se recomienda el ejercicio regular, estrategias de prevención de caídas y la optimización de la ingesta de calcio y vitamina D (67).

En caso de necesitar injerto para el tratamiento de una lesión o su complicación, no se recomienda usar injerto autólogo por el riesgo de sangrado en el sitio donante.

Reemplazos articulares

Muchos de nuestros pacientes con hemofilia experimentan episodios de hemartrosis en una articulación objetivo y desarrollan una destrucción articular grave ya durante la segunda o tercera década de la vida. Cuando la preservación de la articulación no es posible y se agotaron las medidas terapéuticas tendientes a aliviar los síntomas, el tratamiento restante disponible es la artroplastia total de la articulación, especialmente en rodilla y cadera (ATR y ATC). Sin embargo, la tasa de éxito en comparación con la artrosis primaria puede no ser tan buena y ciertas características preoperatorias pueden afectar los resultados funcionales.

Los pacientes con hemofilia y artrosis de rodilla avanzada frecuentemente presentan deformidades complejas de la misma que dificultan el procedimiento quirúrgico (contractura en flexión, valgo, grandes geodas etc) (70,71).

La ATR conlleva un riesgo considerablemente mayor de complicaciones, en el rango del 0% al 31,5% (72). Las complicaciones previstas incluyen: alto riesgo de infección, sangrado intraarticular frecuente y formación de hematomas, que son más prominentes en pacientes con inhibidores de fVIII y fIX; además, aflojamiento precoz de los componentes protésicos (73-76).

A pesar de las posibles complicaciones a largo plazo de la ATR en grupos de edad más jóvenes, sugerimos que la intervención quirúrgica en pacientes con hemofilia no se debe retrasar, así se obtienen mejores puntuaciones funcionales de la rodilla y menos episodios de sangrado durante el curso del seguimiento (51).

La afectación de la cadera; aunque menos frecuente, induce un deterioro significativo, que puede volverse irreversible y afectar gravemente la calidad de vida del paciente debido al dolor, el deterioro y la pérdida de movilidad (77).

Estudios han mostrado un excelente alivio del dolor y una mejoría funcional después de la ATC, aunque el procedimiento se asocia con una alta incidencia de complicaciones asociadas al sangrado, como infecciones profundas y aflojamiento aséptico (78,79,80). En general, la ATC en pacientes con hemofilia es menos satisfactoria que en pacientes sin hemofilia (81). Sin embargo, con técnicas modernas y manejo hematológico, la ATC en estos pacientes conduce a una mejora significativa en la función articular con una incidencia relativamente baja de complicaciones (78,82).

Conclusiones

Las afecciones del aparato locomotor son frecuentes en los pacientes con hemofilia. La mayor parte de ellas son secuelas inmediatas o, más a largo plazo, de hemorragias intraarticulares o intramusculares. En las articulaciones, se trata de hemartrosis que provocan una impotencia funcional hiperálgica aguda y de sus complicaciones artropáticas, que van desde una afección inflamatoria aislada de la sinovial, una sinovitis subaguda o crónica que puede ser reversible, hasta el deterioro progresivo e irreversible del cartílago y del hueso periarticular.

En etapas iniciales, la rehabilitación y control periódico es un elemento importante para poder retrasar las complicaciones irreversibles de esta patología.

La profilaxis y el tratamiento integral, instaurado precozmente durante la infancia y mantenido a largo plazo, es el tratamiento de referencia. El tratamiento de la artropatía incluye medidas médicas conservadoras y también medidas más invasivas, desde la sinoviortesis hasta cirugías tipo sinovectomía, artrodesis y artroplastia. Los hematomas musculares también pueden resultar graves, tanto de forma inmediata, por su volumen hemorrágico o localización, como por la formación eventual de un pseudotumor hemofílico sobre un hematoma mal resuelto.

Por último, la incorporación al sistema de salud de centros de referencia con equipos interdisciplinarios, los avances en terapias dirigidas más efectivas y la evolución de la tecnología que facilita la comunicación entre el paciente y equipo tratante, ha demostrado un aumento en la expectativa de vida, con una mejor calidad de vida.

ANEXO DE IMÁGENES



IMAGEN 1: a) Fractura supracondilea: infante de 6 años. b) Nótese el exuberante callo óseo. **IMAGEN 2:** Artropatía del codo donde se observa acentuación de la profundidad de la tróclea humeral, un ensanchamiento de las incisuras troclear y radial del extremo proximal del cúbito y profundización de la cavidad olecraneana, con excelente función. **IMAGEN 3:** Artropatía del tobillo, inclinación de la articulación talocrural hacia abajo y hacia adentro, una modificación especial del astrágalo, que está aplanado con una anquilosis ósea subastragalina con osteofitos de tibia y astrágalo. **IMAGEN 4:** Rodilla con artropatía hemofilia avanzada: nótese la forma de la rótula que adopta un aspecto adelgazado y alargado, quistes subcondrales, un ensanchamiento de la escotadura intercondilea; la evolución característica con la tendencia al valgo, posteriormente el aumento anteroposterior desproporcionado de los cóndilos femorales y finalmente la irregularidad articular y las imágenes líticas de platillos tibiales y cóndilos femorales. **IMAGEN 5:** Resonancia nuclear mag-

nética. Artropatía degenerativa de articulación glenohumeral derecha. Se visualizan anomalías de la membrana sinovial y engrosamiento de la misma. Las hiperseñales T2 traducen la presencia de zonas inflamatorias (sinovitis activa). A nivel óseo: lesiones subcondrales quísticas; presentan una señal líquida (en hiposeñal T1 e hiperseñal T2), fibrinosa (en hiposeñal T1 y T2), hemorrágica (en hiperseñal T1 y T2) o una combinación de las tres. La presencia de un edema subcondral traduce una condropatía avanzada. **IMAGEN 6:** Pseudotumor hemofilico de femur distal, grande Rx y Tc del mismo paciente donde se observa el gran compromiso óseo. **IMAGEN 7:** Pseudotumor hemofilico de partes blandas, nótese cómo desplaza estructuras adyacentes y genera alteración sobre el fémur sobre el que se encuentra apoyado.

Bibliografía

1. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino a, Mancuso; A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthrose in hemophilias with inividor. *J Thromb Haemost* 2005;4:367-71.
2. Manno CS, Pierce GF, Arruda VR, Glader B, Ragni M, Rasko JJ, et al. Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med* 2006;12:342-7.
3. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005;11:463-7.
4. Hofmann P, Rossler H, Brackmann HH. Orthopädische Probleme bei der Hämophiliz Pathophysiologie und Ergebnisse operativer Massnahmen. Orthopedic problems in hemophilia. Pathophysiology and results of operations (author's transl). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1977;115:342-55.
5. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino a, Mancuso; A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthrose in hemophilias with inividor. *J Thromb Haemost* 2005;4:367-71.
6. Van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia* 2005;11:438-43.
7. Mulder K, Llinas A. The target joint. *Haemophilia* 2004; 10(ssuppl4):152-6.
8. Rodriguez-Merchan EC (2012) Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 18:8-16.
9. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Crougns T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia* 2000;6: 23-32.
10. Aznar JA, Magallon M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000;6: 170-6.

11. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Villar A, Quintana M, Lopez-Cabarcos C, Hernandez-Navarro F. Yttrium-90 synoviorthesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid experience. *Haemophilia* 2001;7(suppl2):34-5.
12. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Villar A, Quintana M, Lopez-Cabarcos C, Hernandez-Navarro F. Yttrium-90 synoviorthesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid experience. *Haemophilia* 2001;7(suppl2):34-5.
13. Heim M, Tiktinsky R, Amit Y, Martinowitz U. Yttrium synoviorthesis of the elbow joints in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:590-2.
14. Silva M, Luck Jr. JV, Siegel ME. 32P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2001;7(suppl2):40-9.
15. Heisel HA, Clohisy DR, Christie BA, Osip JM, Johnson UA, Page MJ. Intra-articular steroid injection and joint immobilisation for chronic synovitis in patients with bleeding disorders. Abstract presented at the XVIIth Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis; 1999 Aug 14-21; Washington DC. *Thromb Haemost.* 1999;82(Suppl):Abstract 2506.
16. Storti E, Traldi A, Tosatti E, Davoli PG. Synovectomy, a new approach to haemophilic arthropathy. *Acta Haematol* 1969; 41:193-205.
17. Le Balc'h T. Chirurgie orthopédique chez l'hémophile. In: Cahier d'enseignement le SOFCOT. Paris: Expansion Scientifique Française; 1989. p. 69-80.
18. Eichkoff HH, Wiedel JD. Arthroscopy in haemophilia. In: Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA, editors. *Musculoskeletal aspects of haemophilia*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 18-26.
19. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Villar A, Quintana M. Synoviorthesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid experience. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2) : 34-5.
20. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;149:153-9.
21. Doria AS, Lundin B, Kilcoyne RF, Babyn PS, Miller S, Nuss R, et al. Reliability of progressive and additive MRI scoring systems for evaluation of haemophilic arthropathy in children: expert MRI Working Group of the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia* 2005;11:245-53.
22. Lundin B, Ljung R, Pettersson H. MRI scores of ankle joints in children with haemophilia--comparison with clinical data. *Haemophilia* 2005;11:116-22.
23. Arnold WD, Hilgartner MW. Artropatía hemofílica. Conceptos actuales de patogénesis y manejo. *J Cirugía de la articulación ósea [Am]* 1977; 59-A:287-305.

24. Rodriguez-Merchan EC, Martinez-Lloreda A, Sanjorgo MJ, Jimenez-Yuste V. Osteonecrosis of the femoral head. In: Rodriguez-Merchan EL, Goddard NJ, Lee CA, Eds. *Musculoskeletal aspects of haemophilia*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 153-7.
25. Rodriguez-Merchan EC, Goddard NT. Haemophilic haemarthrosis. In: Rodriguez-Merchan EL, Goddard NJ, Lee CA, Eds. *Musculoskeletal aspects of haemophilia*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 37-42.
26. Kilcoyne MF, Nus R. Femoral head necrosis in a child with haemophilia. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1550-1.
27. O'Hara, J., Walsh, S., Camp, C., Mazza, G., Carroll, L., Hoxer, C. y Wilkinson, L. (2018). El impacto de la hemofilia grave y la presencia de articulaciones diana en la calidad de vida relacionada con la salud. Resultados de salud y calidad de vida , 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0908-9>.
28. Greene WB, Mc Millan CW, Warren MW. Prophylactic transfusion for hypertrophic synovitis in children with haemophilia. *Clin. Orthop* 1997 ; 343 : 19-24.
29. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with Rifamicine in Haemophilia. *Haemophilia* 2001 ; 7 (Suppl 2) : 26-30.
30. Fernandez-Palazzi F, Caviglia MA. On the safety of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia* 2001 ; 7 (Suppl 2) : 50-3.
31. Mathew P, Talbut DC, Frogameni A, Singer D, Chrissos M, Hhuder S, et al. Isotopic synovectomy with P 32 in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000;6: 547-55.
32. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer AL, Rosky JW, Mawhinney S, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* 2000;6: 162-9.
33. Nuss R, Kilcoyne RF, Rivard GE, Murphy J. Late clinical plain X ray and magnetic resonance imaging findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia* 2000;6: 658-63.
34. Storti E, Traldi A, Tosatii E, Davoli PG. Synovectomy: a new approach to haemophilic arthropathy. *Acta Haematol* 1969 ; 41 : 193-205.
35. Greene WB. Synovectomy of the ankle for haemophilitic arthropathy. *J Bone Joint Surg* 1994 ; 76 a : 812-9.

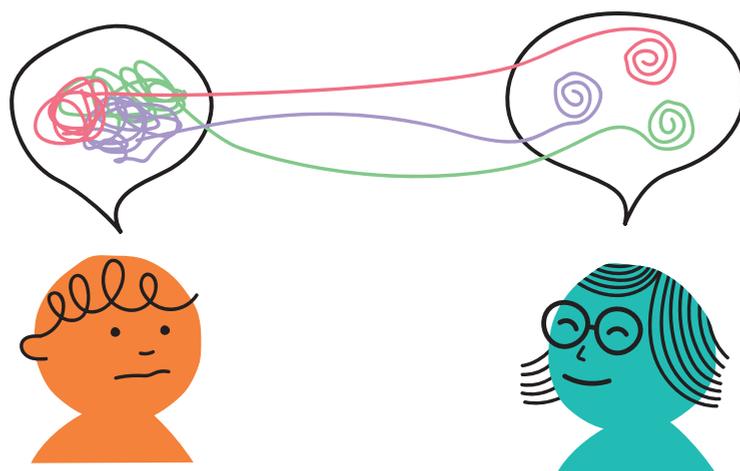
36. Plazanet F, Boullay Cdu, Defaux F, Dirat G, Ayache N, Azais I, et al. Open synovectomy for the prevention of recurrent hemarthrosis of the ankle in patients with haemophilia. *Rev Rhum [Engl Ed]* 1997 ; 64 : 166-71.
37. Dhondt E, Vanhoenacker FM, D' Archambeau O, Snoeckx A, Defreyne L (2009) Angiographic findings and therapeutic embolization of late hemarthrosis after total joint arthroplasty / *Skeletal Radiol* 38(1):31-36.
38. Saris DB, van Rinsum AC, Dhert WJ, Roosendaal G, Mali WP. Periarticular aneurysm formation in hemophilia. *Lancet* 349(9054):766-768.
39. Kickuth R, Anderson S, Peter-Salonen K, La'mmle B, Eggli S, Triller J (2006) Hemophilia A pseudoaneurysm in a patient with high responding inhibitors complicating total knee arthroplasty: embolization: a costreducing alternative to medical therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29(6):1132-1135.
40. Klamroth R, Gottstein S, Essers E, Landgraf H, Wilaschek M, Oldenburg J (2009) Successful angiographic embolization of recurrent elbow and knee joint bleeds in seven patients with severe hemophilia. *Hemophilia* 15(1):247-252.
41. Mauser-Bunschoten EP, Zijl JA, Mali W, van Rinsum AC, van den Berg HM, Roosendaal G (2005) Successful treatment of severe bleeding in hemophilic target joints by selective angiographic embolization. *Blood* 105(7):2654-2657.
42. E. Galli, A. Baques, N. Moretti, M. Candela & H. Caviglia. Hemophilic Chronic Synovitis: Therapy of Hemarthrosis using Endovascular Embolization of Knee and Elbow Arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2013) 36:964-969.
43. Gilbert MS. Musculoskeletal complication of hemophilia: the joint. *Haemophilia* 2000 ; 6 (Suppl 1) : 34-7.
44. Heijnen L, Heim M. Orthotic principles and practice, and shoe adaptation. In: Rodriguez-Merchan EL, Goddard NJ, Lee CA, Eds. *Musculoskeletal aspects of haemophilia*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 189-96.
45. Fernandez-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, Lopez J, Aoun R. Intra articular dexamethasone in advanced chronic synovitis in haemophilia. *Clin Orthop* 1997 ; 343 : 25-9.
46. Rodriguez-Merchan EC, Villar A, Quintana A, Gago J. Intra articular corticosteroid therapy for hemophilia synovitis of the knee. In: Merchan EL, Goddard NJ, Lee CA, Eds. *Musculoskeletal aspects of haemophilia*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 57-60.
47. Collet F, Fonlupt J. Les hématomes musculaires de l'hémophile. *Med Infant* 1977 ; 84 : 891-921.

48. Pathophysiologie und Ergebnissel Operativer Massnahmen Z Orthop. Thre Grenzgeb 1977 ; 115 : 342-55.
49. Fernandez Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. Chir Orthop 1996 ; 328 : 19-24.
50. Bülent Atilla, Hande Güney-Deniz. Musculoskeletal treatment in haemophilia. EFORT Open Rev 2019;4 DOI: 10.1302/2058-5241.4.180068).
51. Starker L. Kochenusur durch ein hamophiles subperiostales Hamatom. Mitt Grenzgeb Med Chir. 1918;31:381-415.
52. (M. Alcalay, G. Durand. Manifestaciones musculares, articulares y óseas de la hemofilia. EMC - Aparato Locomotor. Volume 41, Issue 2, 2008 , páginas 1-16.
53. Yun-feng Yao MD, Qiang Gao MM, Jia-le Li MM, Chen-xi Xue MD, Jue-hua Jing MD. Outcome of Surgical Management of Hemophilic Pseudotumor: Review of 10 Cases from Single-Center. Volume14, Issue1. January 2022. Pages 27-34.
54. Gilbert MS. The hemophilic pseudotumor. Prog Clin Biol Res, 1990, 324: 257-262.
55. Srivastava A , Brewer AK , Mauser-Bunschoten EP et al; Grupo de trabajo sobre directrices de tratamiento en nombre de la Federación Mundial de Hemofilia. Directrices para el manejo de la hemofilia. Hemofilia2013; 19:e1-e47.
56. Llinás, A., Poonnoose, PM, Goddard, Nueva Jersey, Blamey, G., Al Sharif, A., de Kleijn, P., Duport, G., Mohan, R., Pasta, G., Pierce, GF y Srivastava, A. (s/f). CapítuloCOMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS . Wfh.org. Recuperado el 28 de octubre de 2023, de <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2030.pdf>.
57. Alhaosawi MM . Directrices para el manejo de las complicaciones musculoesqueléticas de la hemofilia. J Appl Hematol2014; 5:75-85.
58. Smith MA, Urquhart DR, Savidge GF. The surgical management of varus deformity in haemophilic arthropathy of the knee. J Bone Joint Surg Br 1981;63:261-5.
59. Rodriguez Merchan EC, Galindo E. Proximal tibial valgus osteotomy for hemophilic arthropathy of the knee. Orthop Rev 1992;21:204-8.
60. Luck JV. Surgical management of advanced haemophilic arthropathy. Prog Clin Biol Res 1990;324:241-56.

61. Trieb K, Panotopoulos J, Hartl H, Brodner W, Pabinger I, Wanivenhaus A. Outcome of osteotomies for the treatment of haemophilic arthropathy of the knee. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:209-12.
62. Kamineni S, Adams RA, O'Driscoll SW, Morrey BF. Hemophilic arthropathy of the elbow treated by total elbow replacement. A case series. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86: 584-9.
63. Utukuri MM, Goddard NJ. Haemophilic arthropathy of the elbow. *Haemophilia* 2005;11:565-70.
64. Crowe B, Soballe K, Ingerslev J, Hvid I. Total hip arthroplasty in congenital disorders (abstract) XXIV International Congress of the World Federation of Haemophilia. Montreal (Canada) 16-21 July 2000. *Haemophilia* 2000;6:377.
65. Michel Alcalay*, Adeline Deplas. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part I: joint manifestations. *Joint Bone Spine* 2002 ; 69 : 442-9.
66. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020: 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
67. Rivastava A , Brewer AK , Mauser-Bunschoten EP et al; Grupo de trabajo sobre directrices de tratamiento en nombre de la Federación Mundial de Hemofilia. Directrices para el manejo de la hemofilia. *Hemofilia*2013; 19:e1-e47.
68. Caviglia H , Landro ME , Galatro G , Candela M , Neme D. Epidemiología de las fracturas en pacientes con hemofilia. *Lesión*2015; 46:1885-1890.
69. Taşer Ö . Tratamiento de fracturas cerradas en pacientes hemofílicos. En: Caviglia HA , Solimeno LP , eds. *Cirugía ortopédica en pacientes con hemofilia*. Milán:Springer Verlag,2008:257-262.
70. Moore MF , Tobase P , Allen DD . Metanálisis: resultados de la artroplastia total de rodilla en la población con hemofilia. *Hemofilia*2016; 22:e275-e285.
71. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:287-305.
72. Feng B , Weng XS y Lin J et al. "Resultado de la artroplastia total de rodilla y pateloplastia combinada para la artropatía hemofílica tipo A terminal". *Rodilla*2012; 19:107-111.
73. Solimeno LP , Mancuso ME y Pasta G et al. "Factores que influyen en el resultado a largo plazo del reemplazo total primario de rodilla en hemo-

filicos: una revisión de 116 procedimientos en una sola institución". H. J. Haematol2009; 145:227-234.

74. Norian JM , Ries MD , Karp S , Hambleton J. _ Artroplastia total de rodilla en artropatía hemofílica. J Cirugía de articulación ósea [Am]2002; 84-A:1138-1141.
75. (Zülfikar B , Aydogan G , Salcioglu Z et al; Equipo de Investigadores de FEIBA. Eficacia de FEIBA para la hemorragia aguda y la hemostasia quirúrgica en pacientes con hemofilia A con inhibidores: un registro multicéntrico en Turquía. Hemofilia2012; 18:383-391.
76. Mann HA , Choudhury MZ , Allen DJ , Lee CA , Goddard Nueva Jersey . Abordajes actuales en la artropatía hemofílica de cadera . Hemofilia , 2009 , 15 : 659-664.
77. Carulli C , Felici I , Martini C , et al . Artroplastia total de cadera en pacientes hemofílicos con implantes modernos no cementados . J Artroplastia , 2015 , 30 : 1757-1760.
78. Zhai J , Weng X , Lin J , Qian W , Guo S. "Eficacia de una sustitución modificada del factor de coagulación para la artroplastia total de cadera en pacientes con artropatía hemofílica terminal ". Fibrinolisis de Blood Coagul , 2017 , 28 : 24-27.
79. Yoo MC , Cho YJ , Kim KI , Ramteke A , Chun YS . El resultado de la artroplastia total de cadera no cementada en la artropatía de cadera hemofílica . Hemofilia , 2009 , 15 : 766-773.
80. Lee SH , Rhyu KH , Cho YJ , Yoo MC , Chun YS . Artroplastia total de cadera no cementada para artropatía hemofílica: resultado de seguimiento de más de 10 años . Hemofilia , 2015 , 21 : e54-e58.
81. Guo-liang Wu, Ji-liang Zhai, Bin Feng, Yan-yan Bian, Chi Xu, Xi-sheng Weng. Total Hip Arthroplasty in Hemophilia Patients: A Mid-term to Long-term Follow-up. Orthopaedic Surgery 2017;9:359-364 • DOI: 10.1111/os.12354.
82. Kelley SS , Lachiewicz PF , Gilbert MS , Bolander ME , Jankiewicz JJ . Artroplastia de cadera en artropatía hemofílica. J Bone Joint Surg Am , 1995, 77 : 828-834.



Capítulo 9

Atenciones particulares de las personas que viven con hemofilia

Dra. Jimena González,¹ Lic. Psic. Yenirellys González,² Dra. Stefani Lutz,³
Lic. Trabajo Social Leticia Schiavo.⁴

Resumen

En este capítulo se abordarán las atenciones particulares de las personas con hemofilia, su manejo interdisciplinario, así como la inclusión de las diferentes disciplinas que inciden de forma favorable en la adherencia al tratamiento y controles, mejorando la calidad de vida de los pacientes y sus familias. También se realizará un abordaje desde el punto de vista psicosocial y odontológico. Al finalizar se realizarán las conclusiones pertinentes.

1 Dra. Médica Hemoterapeuta Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

2 Licenciada en Psicología del Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

3 Odontóloga del Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

4 Licenciada en Trabajo Social del Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Introducción

Siempre ha sido una prioridad, por parte de la Federación Mundial de la Hemofilia (WFH), promover la creación de centros de tratamiento de hemofilia que sean capaces de compilar conocimiento, experiencia y abordaje integral de los pacientes con hemofilia con un equipo interdisciplinario (1).

El tratamiento interdisciplinario debe tener una visión integradora, con objetivos enfocados en mejorar los resultados de salud y calidad de vida. Por esto, en el abordaje del paciente con hemofilia se debería incluir (1):

- Prevención de los sangrados y de los daños articulares.
- Atención rápida de los episodios de hemorragia, incluida la fisioterapia y la rehabilitación en el seguimiento.
- Una atención de urgencia adecuada.
- Manejo del dolor.
- Gestión de las complicaciones musculoesqueléticas y de los pacientes que desarrollen inhibidor.
- Manejo de las comorbilidades.
- Evaluación psicosocial periódica y apoyo según las necesidades específicas.
- Educación continua sobre el tratamiento y el autocuidado para las personas y las familias que viven con hemofilia.

Importancia del tema

Los avances en el diagnóstico de la hemofilia, la mejora en el tratamiento (profilaxis primaria y secundaria, disponibilidad y seguridad en la terapia de reemplazo) y la creación de centros especializados interdisciplinarios, han incidido de forma positiva en la calidad de vida, aumentando la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia. En estos últimos años, se ha visto cómo se asocian a las dolencias propias de la hemofilia comorbilidades similares a la población general, como enfermedades cardiovasculares, urológicas, cáncer, diabetes, entre otras. Esto supone un desafío para el equipo médico, donde es fundamental la participación de diferentes especialidades para su abordaje, evaluando el riesgo de sangrado.

A pesar de los beneficios aportados por las profilaxis, los mismos dependen de que el paciente muestre una correcta adherencia al tratamiento; por esto, es necesario que el equipo identifique posibles barreras de los pacientes que puedan perjudicar este elemento. Los niños menores de 12 años tienen una mayor adherencia al tratamiento (relacionada con el control parental); puede mermar en los adolescentes durante el período de transferencia a un centro de adultos y, en los adultos jóvenes, al alcanzar la independencia la adherencia puede des-

mejorar. Por esto, se debe trabajar en cada etapa del ciclo vital, para lograr una mayor autonomía y que el paciente considere a la hemofilia como prioridad en su autocuidado (1).

Fundamentación/Marco teórico

ABORDAJE DE PATOLOGÍAS MÉDICAS EN EL PACIENTE CON HEMOFILIA

Problemas relacionados con la edad

- Enfermedad cardiovascular (fibrilación auricular, enfermedad coronaria).
- Cáncer
- Hipertrofia prostática.
- Osteoporosis/Osteopenia.
- Obesidad.
- Hipertensión arterial.
- Insuficiencia renal.
- Diabetes.

Osteopenia/Osteoporosis

La osteopenia/osteoporosis aparece en etapas más tempranas en pacientes con hemofilia en comparación con la población general. La hemofilia A y B se ha asociado con una mayor prevalencia de masa ósea baja (67-86%). Se encontraron, como factores de riesgo, la severidad de la hemofilia, el tratamiento a demanda, el inicio tardío de profilaxis, la infección por VHC o HIV, la falta de ejercicio físico, el sobrepeso y el déficit de vitamina D (2).

El mayor número de articulaciones con artropatía, la pérdida de movilidad articular y la atrofia muscular conducen a la inactividad y esto también se asocia con una menor densidad de masa ósea. Se deben estimular los ejercicios físicos para reducir el riesgo de osteopenia/osteoporosis. La profilaxis influye positivamente dado que disminuye los sangrados articulares, facilitando así la realización de ejercicios físicos. En aquellos pacientes con osteopenia demostrada deben considerarse los suplementos de calcio y vitamina D o bifosfonatos (1).

Hipertensión

Múltiples estudios ponen en evidencia que, en pacientes con hemofilia, los valores de presión arterial sistólica y diastólica son más altos que en la población general, y que se necesitan dosis farmacológicas superiores para su tratamiento.

El aumento de la prevalencia de HTA en los pacientes con hemofilia a partir de los 30 años, al menos una década antes que en la población general, se observó

en varios estudios en todos los continentes (3). Se ha estimado una prevalencia de HTA en pacientes con hemofilia entre el 29 y 79% (4).

El tratamiento higiénico, dietético y farmacológico no se modifica en comparación a la población general. Se recomienda dieta saludable, reducir el consumo de sal y alcohol y aumentar la actividad física de acuerdo a las posibilidades de cada paciente. Sería recomendable incluir los controles de presión arterial en pacientes con hemofilia de 30 años o más.

Enfermedad Cardiovascular

Es un desafío para los centros de tratamiento de hemofilia, ya que su manejo implica un delicado equilibrio entre el riesgo trombótico y la tendencia hemorrágica, que se ve aumentado aún más por el uso concomitante de agentes antitrombóticos y/o antiagregantes plaquetarios. Falta evidencia de ensayos clínicos, ya que el manejo de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con hemofilia se basa principalmente en opiniones de expertos, experiencias personales y la adaptación de la evidencia derivada de estudios en personas sin hemofilia.

Enfermedad coronaria

Los pacientes con hemofilia presentan los mismos factores de riesgo cardiovasculares que la población general (HTA, DM, obesidad, dislipemia, tabaquismo). La incidencia de aterosclerosis es similar a la población general. Sin embargo, presentan menor mortalidad cardiovascular, probablemente debido a una menor generación de trombina en el momento de rotura de la placa arteriosclerótica (1,5).

Los pacientes con hemofilia y enfermedad cardiovascular deben recibir el tratamiento adecuado consensuado con cardiología, considerando su riesgo de sangrado y la gravedad de la patología cardíaca y valorando profilaxis de factor deficitario. Se sugiere que el nivel valle de factor, en pacientes con una única terapia antiagregante, debe situarse en 5 UI/dl, en 15-30 UI/dl si se requiere terapia anticoagulante y en 30- 60 UI/dl si el paciente precisa doble terapia anticoagulante y antiagregante. Para los casos en que se precise una intervención coronaria percutánea, se debe establecer un nivel pico de factor de 80-100 UI/dl y debe mantenerse mientras reciba dosis terapéutica de tratamiento anticoagulante. En caso de cateterismo, hay que mantener un nivel pico de factor deficitario de 80-100 UI/dl. Es preferible el acceso radial que el femoral y el uso de stent metálico frente a farmacoactivo. En caso de fibrinólisis, se ha de intentar conseguir un nivel pico de factor deficitario entre 80-100 UI/dl seguido de nivel valle de 50 UI/dl como mínimo, durante al menos 24-48 horas. Si el paciente con hemofilia precisa recambio valvular, es preferible una prótesis biológica que metálica para evitar la anticoagulación indefinida (1,5).

Fibrilación auricular

Es la arritmia cardíaca más común, asociada a riesgo de desarrollo de accidente cerebrovascular. La prevalencia de fibrilación auricular (FA) aumenta con la

edad y es similar en pacientes con hemofilia y en la población general. La necesidad de anticoagulación en pacientes con hemofilia se evalúa con la escala CHADSVASC2, que determina el riesgo trombotico, y con la escala HAS-BLED, que determina el riesgo de sangrado. Si el riesgo cardioembólico es elevado y supera el riesgo de sangrado, hay que valorar el inicio de anticoagulación. La elección del tipo de tratamiento anticoagulante dependerá de los protocolos de cada centro y de la disponibilidad de fármaco y antídoto, previa valoración de la función hepática y renal. En pacientes de alto riesgo trombotico, aunque no hay datos basados en la evidencia, se recomienda mantener un nivel valle de FVIII/FIX entre 15-30 UI/dl mientras el paciente esté en tratamiento anticoagulante. Si no es posible mantener un nivel de FVIII/FIX > 15 UI/dl, es recomendable el inicio de antiagregación con aspirina a bajas dosis (100 mg diarios) o valorar ablación percutánea. En los pacientes con hemofilia e inhibidor está contraindicada la terapia anticoagulante y/o antiagregante (5,6).

Diabetes

No hay estudios que demuestran que la incidencia de la diabetes es mayor en la población con hemofilia. Sí hay una clara asociación entre el sobrepeso/obesidad y la diabetes; dado que la obesidad en las personas con hemofilia así como en la población sin hemofilia está en aumento, predispone la aparición de diabetes tipo 2. Un estudio demostró que los pacientes jóvenes con hemofilia tenían menor riesgo de desarrollar diabetes, independientemente del índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, el riesgo de diabetes aumentó en pacientes con hemofilia de mayor edad y estuvo estrechamente asociado al VHC. En los adultos con hemofilia sin VHC, el riesgo de desarrollar diabetes fue menor que en la población sin hemofilia. Esta menor incidencia determina que el riesgo de desarrollar diabetes no puede explicarse únicamente por el IMC y la edad (7).

El tratamiento farmacológico en pacientes con hemofilia no se modifica en comparación con los pacientes sin hemofilia. Se deben tomar más precauciones cuando la vía de administración es subcutánea, evitando punciones traumáticas y realizando una compresión posterior de 2 a 3 minutos para evitar la aparición de hematomas/equimosis locales, y es importante rotar las zonas de administración. La administración subcutánea no implica un riesgo aumentado de sangrado por lo no requiere de tratamiento sustitutivo con factor comercial previo (1).

Enfermedad renal

Se ha notificado una mayor incidencia de enfermedad renal en pacientes con hemofilia que en la población general. Los factores de riesgo que inciden sobre la función renal son hipertensión, diabetes, edad avanzada, infección por VHC/HIV, drogas nefrotóxicas (antivirales, antifibrinolíticos, etc.), litiasis renal y hematuria. La hematuria es un síntoma frecuente en los pacientes con hemofilia luego de la hemartrosis y es un pobre indicador para determinar la incidencia y severidad de anomalías renales (8).

En la insuficiencia renal severa que requiere de terapia de reemplazo renal, no hay consenso general sobre el método preferido de diálisis, si hemodiálisis o diálisis peritoneal. La misma se debe definir en función de las características de cada paciente. En pacientes con hemofilia e infección de HIV y/o VHC no se recomienda la realización de diálisis peritoneal por el riesgo aumentado de infección peritoneal. En cuanto al tratamiento sustitutivo con factor comercial, de utilizarse diálisis peritoneal, requiere de tratamiento sustitutivo previo a la inserción del catéter. Cuando se realiza hemodiálisis se debe valorar si se utilizará heparina o no; de utilizarse, puede requerir de tratamiento sustitutivo con factor comercial antes y después de cada procedimiento. Para la colocación de acceso venoso central, necesario para la hemodiálisis, previo a la misma se recomiendan niveles de factor entre 80-100 UI/dl, y tras el procedimiento deben mantenerse entre 50 y 70 UI/dl durante 3 días (1).

La depuración de los factores de la coagulación no se altera por la hemodiálisis.

Cáncer

La incidencia de neoplasias es la misma que en la población general. La presencia de infecciones virales activas (virus de la hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana) aumenta la probabilidad de desarrollo de hepatocarcinoma y linfoma no Hodgkin. En pacientes con coagulopatías, el riesgo de sangrado se ve aumentado por la realización de maniobras invasivas y plaquetopenia secundaria a tratamientos (quimioterapia/radioterapia). El tratamiento sustitutivo con factor comercial no debe administrarse sólo a demanda en caso de procedimientos invasivos, sino también como profilaxis en situaciones en las que se prevean trombopenias prolongadas derivadas del tratamiento oncológico. Aunque no hay evidencia, se sugiere mantener el nivel de factor > 50 UI/dl el día de la biopsia y mantener durante los 3-4 días posteriores. Para procedimientos invasivos (incluida neurocirugía), es aconsejable mantener un nivel > 80 UI/dl el día del procedimiento y durante los 2-3 días siguientes y mantener > 50 UI/dl hasta 15 días tras el procedimiento (1).

No hay consenso acerca del recuento de plaquetas mínimo que hay que mantener en pacientes con hemofilia y otras coagulopatías:

- En pacientes que no reciben profilaxis regular con factor deficitario, se debe administrar profilaxis con concentrado de factor a dosis de factor VIII (FVIII) 10 UI/kg diario o factor IX (FIX) 20 UI/kg cada 2 días y valorar transfusión de plaquetas si su número es inferior a 30.000/ μ l.
- En pacientes que reciben profilaxis regular con factor, esta se debe mantener durante el tratamiento oncológico. Se recomienda mantener un mínimo de 50.000/ μ l plaquetas en pacientes con riesgo de hemorragia en el sistema nervioso central.

Es aconsejable iniciar profilaxis antitrombótica en pacientes con neoplasias de alto riesgo trombótico. Los pacientes cursando postoperatorios de cirugía

mayor oncológica precisan profilaxis con heparina durante 4 semanas. Si presentan inhibidores y reciben agentes bypass, pautar métodos mecánicos como compresión neumática intermitente. En caso de cirugía menor es suficiente la movilización temprana. Si precisan profilaxis con factor y pauta con heparina, hay que evitar niveles por encima del rango de normalidad de FVIII debido al potencial trombotico y mantener niveles valle suficientes (> 30 UI/dl) para evitar un sangrado, aunque hay que realizar una valoración personalizada evaluando la intensidad, la duración de la terapia anticoagulante y el fenotipo sangrante (1).

Alteraciones de la funcionalidad sexual

Sexualidad

La disfunción sexual es común en pacientes de edad avanzada y puede verse exacerbada por problemas médicos especiales y psicológicos asociados a la hemofilia, así como el deseo sexual puede disminuir por la fatiga, niveles bajos de testosterona o el dolor.

La erección puede verse afectada por comorbilidades como la diabetes, la aterosclerosis, hipertensión, fármacos anti hipertensivos y antivirales (9). La artropatía hemofílica, sobre todo si involucra la cadera y rodillas, caracterizada por el dolor crónico con reducción de la amplitud de movimiento, afectan la salud sexual.

Las personas con hemofilia pueden vivir y disfrutar de la sexualidad. Como parte de la atención habitual debería valorarse la salud sexual de los pacientes con hemofilia, a fin de atender posibles problemas relacionados con la edad, hemorragias articulares, dolor articular y rigidez, hemorragias musculares (por ejemplo, iliopsoas), que algunas veces podrían surgir durante la actividad sexual. Los proveedores de atención médica de Centros de Referencia para la hemofilia necesitan un enfoque interdisciplinar que abarque la comunicación abierta sobre la actividad sexual y la calidad de vida de manera consistente e integral (10).

ABORDAJE PSICOSOCIAL DE LAS PERSONAS CON HEMOFILIA

El apoyo psicosocial constituye una parte importante de los cuidados integrales para personas con hemofilia. Tanto trabajadores sociales como psicólogos desempeñan un papel clave para ayudar a los nuevos pacientes y sus familiares a adaptarse y aprender a convivir junto con la hemofilia (11).

Cada paciente con hemofilia tiene su historia y antecedentes, por lo que es necesario escuchar y atender las emociones de los pacientes y sus familias. El tratamiento médico por sí solo no se traduce automáticamente en mejor calidad de vida. Es necesaria la visión del individuo como una persona biopsicosocial, que se transforma y a su vez es transformado por los contextos donde se desenvuelve (11).

Un Centro de Referencia (CR) para la hemofilia deberá contar con un equipo interdisciplinario que incluya un especialista en cada aspecto de atención.

Independientemente de los recursos disponibles, todos los profesionales deberían estar conscientes de los problemas psicosociales que pueden surgir con la hemofilia y otros trastornos de la coagulación. Siempre será necesaria la identificación de problemas y retos relacionados con la presencia de un trastorno de la coagulación (11).

Un trastorno de la coagulación es un padecimiento crónico que impone limitaciones, pero que puede representar la oportunidad de generar cambios positivos a través del aprendizaje y la autoconsciencia. Algunas personas con hemofilia podrían centrarse en los retos emocionales, mientras que otras encuentran medios para enfrentar su situación de una mejor manera (11).

El papel del apoyo psicosocial

El apoyo psicosocial en el entorno hospitalario ayuda a las personas a lograr una comprensión más global del paciente y de cómo convive con la hemofilia. Cada paciente con hemofilia es único, por lo que es necesario escuchar y atender tanto sus necesidades como las de su familia. Desde el aspecto social, es importante contar con el apoyo de asociaciones, grupos y familiares de personas con hemofilia, que puedan compartir experiencias, vivencias e historias en común (11,12).

La hemofilia en diferentes momentos del ciclo vital

Hay que reforzar, en cada etapa del ciclo vital, las posibilidades de las personas con hemofilia. Es importante que las familias integren esta idea y fomenten el desarrollo de la persona en sus diferentes momentos de vida. Habitar lo que 'es posible' (ya que también conocerán todo lo que no se podrá hacer) generará un desarrollo del sentido del cuidado, para evitar riesgos innecesarios durante etapas más complejas como la adolescencia y la juventud. Será necesario entonces ayudar a desarrollar el potencial de la persona con hemofilia trabajando desde cada momento del ciclo vital:

- *Bebés e infantes (nacimiento hasta 5 años):* Algunas familias con historial con hemofilia pueden tomar decisiones con relación a la planificación familiar. En algunos países, se ofrece asesoría genética para ayudar a las potenciales familias a comprender sus diferentes opciones. Sin embargo, en cerca de la tercera parte de los casos de hemofilia no existe un historial familiar previo (11,12).

El diagnóstico de hemofilia puede generar un impacto negativo produciendo ansiedad acerca del peligro y la muerte. Se recomienda que este diagnóstico sea en términos sencillos, así como permitir y escuchar los sentimientos de la familia para poder dar respuestas acordes a sus necesidades. En estos primeros momentos el duelo por una concepción de 'pérdida de salud' será inevitable, por lo que hay que hacer un seguimiento (11,12).

Es importante poner el nuevo diagnóstico en perspectiva; hay que abordar el sentimiento de culpabilidad por parte de algunas madres y padres para que

pueda cesar y lograr que el foco esté en la ayuda a su hijo, ya que la hemofilia será un aspecto de su vida tanto como muchos otros. Hay que fomentar en los padres y madres mecanismos de afrontamiento, para que puedan atender los requerimientos reales de su hijo desde un lugar más práctico, en el sentido de que puedan buscar sus propias herramientas para poder explicar y llevar la hemofilia desde un lugar único. Las reacciones exageradas ante algún evento podrían provocar culpabilidad o angustia en el niño. Si esto se repite en varias ocasiones podría perjudicar su confianza (11).

Ayudar a las familias a realizar evaluaciones ajustadas a su realidad con relación a la hemofilia es una función de la cual el equipo de salud será responsable, ya que muchas veces, por lo avasallante que puede ser la enfermedad durante los primeros años, se puede hacer difícil generar algunas soluciones o integrar las rutinas generadas por el tratamiento en el día a día. Se debe promover la adaptación a convivir con este trastorno crónico de por vida (11).

Por último, será necesario orientar el desarrollo de la confianza del niño en actividades básicas como gatear, caminar, correr, jugar, etc (11).

- *Niñez (6 a 12 años)*: Los niños en esta edad empiezan a tener un entendimiento de sí mismos (11).

Los niños con hemofilia se pueden sentir disonantes entre el entender la posición de pacientes que muchas veces tendrán (cuando se presenta una hemorragia y necesitan reposo) y las diferentes experiencias de su día a día que quieren vivir con 'normalidad'. Es importante comprender que los niños con hemofilia pasan por las mismas fases del desarrollo emocional, cognitivo y social que los demás. Sin embargo, la presencia de la hemofilia sumará otro elemento en el proceso de desarrollo en cuanto al abordaje de la salud y el autocuidado (11).

Para las infancias, serán importantes las interacciones con sus pares para desarrollar confianza en sí mismos, un sentido de pertenencia y aprender a interactuar con otras personas. Cuando tienen más edad, otra de las metas es lograr la autorregulación en el cuidado del cuerpo, la confianza en el tratamiento y el reconocimiento y abordaje de su sintomatología, para ayudarles a tener un papel activo en la promoción de su salud (11).

Se puede orientar a los padres en cómo aprender a convivir en conjunto con la hemofilia. En este sentido, hay que acompañarlos porque podrían tener algunas aprehensiones ante diferentes momentos del desarrollo del niño (11).

Aunado a esto, es necesario que los funcionarios escolares puedan conocer acerca de la hemofilia para encontrar soluciones sencillas y prácticas que les habiliten la interacción con la enfermedad. Adquirir conocimientos sobre los aspectos médicos, técnicos y emocionales de la hemofilia será un proceso de aprendizaje gradual (11).

- *Adolescencia (13 a 17 años):* En la preadolescencia, por el crecimiento, se provocan cambios en articulaciones y músculos, por lo que la imagen corporal adquiere importancia durante esta etapa. Las limitaciones físicas o funcionales pueden hacer que sientan timidez. Se deberá trabajar en que tengan un papel activo en el tratamiento de la hemofilia, hacerlos responsables de su salud y evitar riesgos (11).

Los adolescentes podrían ignorar o descalificar los episodios hemorrágicos por la necesidad de enfocarse en el momento presente y no medir las consecuencias. El tratamiento puede interferir con sus actividades, lo que provoca un resentimiento hacia la enfermedad y dificultades en cuanto a la adherencia al tratamiento. Podrían dejar de hacer actividades vinculadas al tratamiento si esto les aleja de sus rutinas favoritas.

Desde el equipo, es recomendable que se puedan manejar sus emociones respecto a los cambios físicos que experimentan y ayudarlos a responsabilizarse por su propia salud. Asimismo, será indispensable fomentar la autonomía de forma gradual, el autocontrol relacionado con el tratamiento, cuidados e independencia. Además, será importante orientar a los adolescentes hacia objetivos académicos y vocacionales que no impliquen un riesgo físico importante (11).

Por otra parte, es necesario que las familias puedan establecer límites porque en esta etapa será difícil manejar los impulsos y necesidades; las negociaciones serán claves (11).

- *Adulthood (18 años o más):* Durante la transición a la edad adulta, las personas pueden enfrentar retos en diversos frentes: trabajo, relaciones interpersonales, estabilidad económica, logro de metas, etc. El costo del tratamiento puede convertirse en un problema para una persona que llega a la vida adulta y que pudiera no estar cubierto por planes de salud del gobierno o por los seguros médicos (11).

Hay que acompañar en esta etapa de la vida, preparando a los jóvenes para que cuando lo consideren expliquen claramente lo que es la hemofilia; esto fomentará seguridad y consciencia de sus potencialidades y limitaciones reales. También ayudarlos a informarse de los derechos, programas y legislaciones del país de residencia (10).

En cuanto a la planificación familiar, es un aspecto a tener en cuenta. Si bien, hay asesorías genéticas y pruebas prenatales, no son accesibles de manera universal. Desde el equipo de salud, se considera necesario dar la información y apoyo que los pacientes necesitan, para ayudarles a tomar decisiones documentadas (10).

A pesar de los grandes avances, en particular quienes crecieron antes del uso de la profilaxis o quienes no tuvieron acceso, podrían tener problemas psicosociales derivados de las complicaciones musculoesqueléticas relacionadas con

la hemofilia, entre ellos: ausentismo escolar o laboral, limitaciones en la participación deportiva, reducción de la socialización, inseguridad en la imagen corporal, problemas de relacionamiento, entre otras. La enfermedad articular, el dolor y la movilidad limitada pueden afectar el desempeño de la persona en sus actividades diarias, por lo que la intervención debería orientarse a desarrollar estrategias de afrontamiento enfocadas en la búsqueda de información, el fortalecimiento de los sistemas de apoyo, la identificación de factores estresantes y fortalezas, entre otras cosas (10).

Por último, los avances médicos, la profilaxis y un enfoque integral para la atención hacen que sea posible envejecer con hemofilia. Por parte del equipo de salud, es necesario acompañar también en esta etapa ayudando a enfrentar situaciones que puedan angustiar a los pacientes y tratando de fomentar su calidad de vida, generando adaptaciones en el hogar o trabajo y un régimen adecuado de control del dolor (10).

Observar a la persona con hemofilia desde un abordaje integral

Las personas con coagulopatías requieren de apoyo psicológico y social para afrontar la enfermedad crónica. La hemofilia cuenta con una carga de morbilidad principalmente por las secuelas físicas que pueden afectar las actividades diarias o son causa de períodos repetidos de hospitalización o visitas ambulatorias frecuentes. Generalmente, los pacientes en su mayoría se encuentran en profilaxis (o eso es lo que se espera), lo que implica que deben concurrir regularmente al hospital; es en estas instancias donde se tendrán que captar las necesidades que puedan tener, tanto en los controles como tratamiento, y evaluar si existe alguna situación de vulnerabilidad que pueda generar algún riesgo y que necesite de intervención (12).

Recomendaciones para las familias:

- Los miembros de la familia tendrían que tratar de conservar la calma cuando la persona con hemofilia presente hemorragias, dolor y otras manifestaciones relacionadas con la sintomatología, para saber cuándo requiere atención médica u hospitalización y estar disponibles para prestar ayuda inmediata (12).

Recomendaciones para la comunidad:

- Debe recibir información y educación sobre la hemofilia siempre que la familia y el paciente estén de acuerdo. De esta manera, los miembros de la comunidad tendrán más participación al momento de responder a las necesidades de las personas con hemofilia (12).

ABORDAJE SOCIAL EN PERSONAS CON HEMOFILIA

El abordaje social en la atención de pacientes y familiares con diagnóstico de hemofilia representa una dimensión sumamente importante para la atención integral. Las personas que presentan esta condición están atravesadas por múltiples experiencias de vida, por las cuales resulta necesario ofrecer una mi-

rada amplia, integral y multidisciplinaria para transmitir una mejor calidad de atención.

El Trabajador Social en el campo de la salud es un profesional que forma parte del equipo multidisciplinar; el mismo posee el conocimiento del déficit y necesidades sociales que impactan en el desarrollo de la salud-enfermedad, reconoce las redes familiares y sociales, que impulsan la utilización de los recursos disponibles mediante actividades investigativas de programación y planificación (13).

El abordaje social interdisciplinario forma parte de una perspectiva integral del sujeto; surge como forma de poder comprender y resolver problemas complejos a partir de propuestas más abarcadoras para su mejor comprensión y debido a que ya no es suficiente intervenir desde una sola óptica disciplinar.

“En la práctica del día a día, es muy común que realicemos articulaciones con profesionales de diferentes instituciones u organizaciones, el punto sería trascender la “articulación” (interconsulta o derivación) hacia una construcción interdisciplinaria” (13).

El abordaje social en pacientes con diagnóstico de hemofilia requiere del análisis y diagnóstico de la familia y su entorno. Es importante tener presente esta dimensión para luego planificar un trabajo familiar, teniendo como objetivo mejorar las condiciones de las personas que viven esta enfermedad.

A lo largo de la vida, las personas van atravesando cambios; en particular, los pacientes con diagnóstico de hemofilia se encuentran con nuevos desafíos a medida que van creciendo, especialmente en relación a los cuidados de su cuerpo y sus emociones, las cuales se transforman a lo largo de su crecimiento. Si bien este es un proceso vivido por todos los individuos, independientemente de la hemofilia, los pacientes que la padecen atraviesan estas tensiones y cambios con particular atención.

En esta línea, el trabajo individual con los pacientes, así como el familiar, es de gran importancia para esta población, ofreciendo una atención individualizada para cada familia, la cual presenta sus particularidades y necesidades específicas.

Dentro de los objetivos del abordaje social se presenta la orientación y seguimiento familiar; estas orientaciones y acompañamiento se ajustarán a las demandas y necesidades planteadas por cada familia.

También será de relevancia el asesoramiento en relación a prestaciones sociales para la cobertura de las necesidades básicas (educación, salud, vivienda, trabajo, etc), teniendo presentes las necesidades específicas de una persona con diagnóstico de hemofilia.

Otra de los cometidos del abordaje social, especialmente del profesional en Trabajo Social, es la entrevista o visita en el domicilio. Esta metodología de trabajo permite un mayor acercamiento a las familias, conocer con mayor cercanía su situación social y familiar para luego planificar acciones en conjunto con la familia que se ajusten a su realidad.

Berger y Luckmann (1978) expresan que la familia es el primer lugar social de conformación de identidades, constituyendo un agente de aprendizaje cultural sobre el cual se asentarán los aprendizajes posteriores. Es el primer contacto del sujeto, del niño, con ese "mundo social", en tanto no tiene con qué otra realidad compararlo. De este modo el niño se acerca al mundo a través de los adultos de los que depende (14).

En este sentido, Kaztman y Filgueira (2001) plantean que la familia ha sido vista como una institución primordial de la sociedad, debido al múltiple papel que cumple en materia de socialización de las nuevas generaciones. Entre estos roles se incluyen la protección y apoyo a los individuos cuando aún carecen de instrumentos y recursos (materiales e inmateriales) para desenvolverse en el mundo, la formación de la identidad, el desarrollo de la personalidad y el sustento emocional de los niños. La institución familiar constituye uno de los más poderosos e importantes mecanismos de integración social (p. 27) (14).

Las pautas culturales, los valores, los estilos de vida que le son transmitidos a los niños durante sus primeros años de vida serán fundamentales a posteriori, en cuanto a su manera de ver y afrontar el mundo, siendo por lo tanto de suma importancia las oportunidades que tenga en su familia, condicionando ello el acceso posterior a las oportunidades para desarrollarse y proyectarse como adulto (Barg, citado por De Armas s/f, p.3) (14).

Las familias de pacientes con hemofilia se ven atravesadas por múltiples situaciones, siendo la hemofilia una enfermedad que deberá ser integrada y reconocida por el grupo familiar. Este reconocimiento requiere en muchas familias de un acompañamiento psicosocial que permita planificar el tratamiento en salud, la integración a espacios socioeducativos, la cobertura de prestaciones sociales, etc.

El acompañamiento de un equipo psicosocial así como la mirada interdisciplinaria en la atención del paciente serán de enorme calidad para las personas que conviven con este diagnóstico.

Algunas de las instituciones con las que se coordina y se realizan acciones son: BPS, ANEP, MIDES, INAU, INEFOP, Plan Caif, Intendencias Departamentales, ASSE, INJU, Poder Judicial, etc. A su vez, se coordina con los equipos técnicos que se encuentran trabajando con las familias, como ser escuelas, equipos de INAU, equipos de MIDES, INJU, etc.

Estas coordinaciones permiten conocer la situación del niño o adolescente y su familia, así como también informar a los técnicos sobre las características de la enfermedad y la importancia de la prevención y cuidados particulares.

El abordaje social y psicológico en pacientes con hemofilia es clave para los pacientes y su familia. Esta atención repercute directamente en la adherencia a los tratamientos y el manejo de los cuidados para el proyecto de vida de las personas.

Dejamos a continuación información sobre algunos recursos más utilizados en las instituciones mencionadas:

BPS- <https://www.bps.gub.uy/bps/buscar-extendido.jsp?query=afam%20doble>

INAU-<https://www.inau.gub.uy/>

ASSE-<https://www.asse.com.uy/home>

MIDES- <https://www.gub.uy/ministerio-desarrollo-social/>

PLAN CAIF- <https://caif.inau.gub.uy/>

INJU-<https://www.gub.uy/ministerio-desarrollo-social/juventud>

PODER JUDICIAL-<https://www.poderjudicial.gub.uy/>

ANEP-<https://www.anep.edu.uy/>

MVOT-<https://www.gub.uy/ministerio-vivienda-ordenamiento-territorial/>

MEC-<https://www.gub.uy/ministerio-educacion-cultura/>

IM-<https://montevideo.gub.uy/areas-tematicas/igualdad-de-genero/comuna-mujer>

FMH- <https://wfh.org/es/>

AHU-<https://ahuweb.org/>

ABORDAJE ODONTOLÓGICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA

Generalidades

El paciente con hemofilia debe tener controles periódicos con el odontólogo quien educará para incorporar hábitos de higiene bucal. Mantener una buena salud bucal y prevenir problemas dentales es de gran importancia en personas con hemofilia para evitar enfermedades orales. Para los niños, se recomienda la evaluación en el momento de la primera erupción dental (alrededor de los 6 meses de edad) o antes del año para reducir complicaciones. En los adultos se recomienda evaluaciones dentales periódicas (12,15).

Debemos tener en cuenta las características intraorales de estos pacientes:

- Presencia de hematomas.
- Sangrados.
- Trastornos de ATM.

Las exodoncias son la principal causa de uso de terapia de reemplazo en odontología. Exámenes de rutina y limpiezas no profundas no lo requieren.

Qué debo saber antes de empezar a tratar al paciente:

- Diagnóstico del trastorno de la coagulación y severidad del mismo.
- Tratamiento que sigue el paciente.
- Diagnóstico dental y plan de tratamiento, para así poder evaluar en conjunto con el médico tratante los pasos a seguir.

Una vez establecido el diagnóstico dental correcto y el tratamiento a seguir, debemos programar la cita, tener en cuenta si necesita la aplicación de terapia de reemplazo antes de comenzar la consulta, tener en cuenta el tiempo de duración de la misma (no tener a estos pacientes mucho rato con la boca abierta porque puede generar sangrados) y dar anestesia solo cuando es necesario (5). Para realizar procedimientos que requieran el uso de anestesia troncular, administrar factor para alcanzar un nivel plasmático >50% antes del procedimiento. Para la anestesia infiltrativa, intrapapilar o intraligamentaria se debería alcanzar un nivel $\geq 30\%$ (si bien es posible que los profesionales con experiencia puedan realizarlas sin cobertura con factor). Para extracciones dentales, administrar factor 10-15 minutos antes de la anestesia para alcanzar un nivel mínimo del 50% del factor correspondiente. Continuar tratamiento para mantener un nivel $\geq 30\%$ por 48 horas. En caso de procedimientos extensos, iniciar tratamiento con agentes antifibrinolíticos 12 horas antes del procedimiento y continuar con el mismo por 5 a 7 días. Para los procedimientos extensos o las intervenciones en pacientes con inhibidor, se sugiere hospitalización para un manejo médico apropiado (15).

Cuando se cambian 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 (15).

Prevención:

- Profilaxis odontológica 2 o 3 veces al año.
- Revisiones periódicas.
- Sellar fosas y fisuras.

- Protectores bucales.
- Enseñanza y educación para la salud bucal.

Todas estas recomendaciones son para pacientes con cualquier trastorno de la coagulación.

Conclusiones

La relación creada entre los profesionales de la salud y el paciente con hemofilia impactará de manera importante en el curso de la enfermedad, por lo que serán los pacientes quienes decidirán la manera de afrontarla, asumiendo su responsabilidad y compromiso con la hemofilia.

Las personas con coagulopatías necesitan fomentar y mantener rutinas en sus hogares, estudios, trabajos y otras áreas de su vida. En primera instancia, es importante que se fomente todo lo que el paciente puede hacer y, en segunda instancia, que pueda desarrollar un sentido de cuidado frente a situaciones que le generen riesgos.

Hay que tener en cuenta que la hemofilia puede afectar a una persona más allá de los problemas físicos y por lo tanto los Centros de Referencia deberán contar con un enfoque interdisciplinario y holístico que habilite una mejor calidad de vida.

Extra

El aumento en la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia debido al avance del tratamiento sustitutivo y la mejora de la atención integral de los pacientes en centros especializados, han mejorado mucho la calidad de vida. A raíz de esto, los pacientes con hemofilia alcanzan una edad más avanzada, asociando comorbilidades relacionadas a la edad como la hipertensión y la diabetes, entre otras. Son imprescindibles las interconsultas con los diferentes especialistas, ajustando el tratamiento según el riesgo de sangrado de cada paciente.

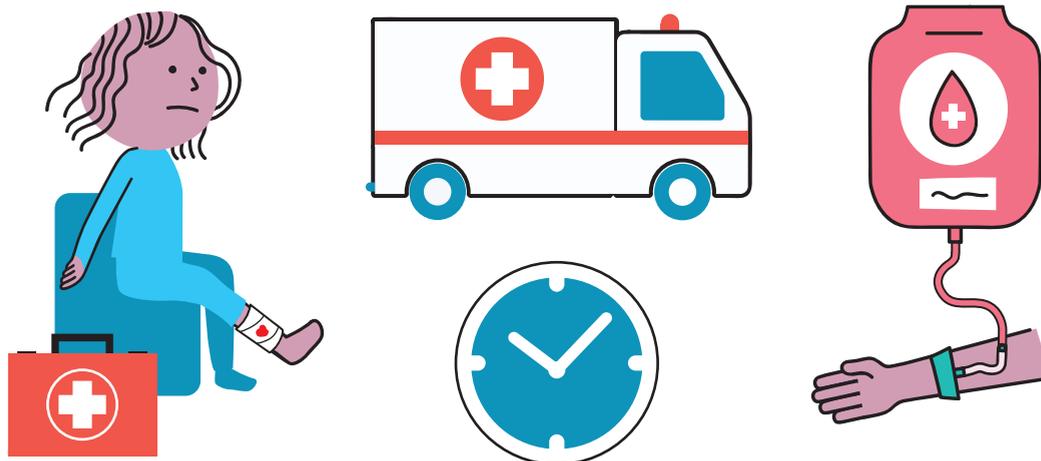
Las personas con coagulopatías requerirán de apoyo psicológico y social para afrontar la enfermedad crónica. El apoyo psicosocial en el entorno hospitalario ayudará a lograr una comprensión más global del paciente y de cómo convive con la hemofilia. Por todo esto, será importante que se tome en cuenta a la persona con hemofilia en cada etapa del ciclo vital, apoyar a la familia y hacer seguimiento al contexto dentro del que se desenvuelve para dar la ayuda necesaria en caso de que haga falta. El desarrollo del potencial de la persona con hemofilia será un aspecto que siempre se deberá tomar en cuenta.

Por último, todas las recomendaciones odontológicas dadas anteriormente son para pacientes con cualquier trastorno de la coagulación.

Bibliografía

1. Román MTÁ. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Madrid, España: Arán Ediciones, S.L.; 2022.
2. Anagnostis P, Vakalopoulou S, Slavakis A, Charizopoulou M, Kazantzidou E, Chrysopoulou T, et al. Reduced bone mineral density in patients with haemophilia A and B in Northern Greece. *Thromb Haemost* [Internet]. 2012;107(3):545-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1160/TH11-08-05563>.
3. Badescu MC, Badulescu OV, Butnariu LI, Bararu Bojan I, Vladeanu MC, Dima N, et al. Cardiovascular risk factors in patients with congenital hemophilia: A focus on hypertension. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022;12(12):2937. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12122937>.
4. Drygalski V, Kolaitis A, Bettencourt NA. Prevalence and risk factors for hypertension in hemophilia. *Hypertension*. 2013;62:209-15.
5. Kamphuisen PW, ten Cate H. Cardiovascular risk in patients with hemophilia. *Blood* [Internet]. 2014;123(9):1297-301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-11-453159>.
6. Pinto MT. Aging and comorbidities: an emerging problem in hemophilia Fundación de la Hemofilia. Buenos Aires, Argentina Manejo de las emergencias e interurrencias en pacientes con hemofilia HEMATOLOGÍA, Vol 19: 98-103 Número Extraordinario XXII CONGRESO Octubre 2015.
7. Pandey B, Barnes RFW, Sun HL, Jackson S, Kruse-Jarres R, Quon DV, et al. Risk of diabetes in haemophilia patients compared to clinic and non-clinic control cohorts. *Haemophilia* [Internet]. 2022;28(3):445-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14515>.
8. The ageing patient with haemophilia Mariana Canaro, Veselina Goranova-Marinova. *Erik Berntorp First*. 2015;(9).
9. *Haemophilia* 2009 Jan;15(1):55-62. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01914.x. W L Gianotten 1, L Heijnen.
10. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020: 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
11. Cassis FRM. Atención psicosocial para personas con hemofilia. Vol. 44. Federación Mundial de la Hemofilia [Internet]. 2023. Disponible en: <https://elearning.wfh.org/es/resource/atencion-psicosocial-para-personas-con-hemofilia/>.

12. Boggia B, Lemos F, Mezzano R, Tiscornia A, Segovia A. Primera Guía Práctica Clínica de Hemofilia - PAIHEC [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/wp-content/uploads/2020/11/Primera-Guia-practica-clinica-de-hemofilia>.
13. Mattos, N. (2016.). Modelos para armar: modelos de atención en salud y la intervención del trabajo social. Tesis de grado. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Ciencias Sociales.
14. De Armas, M. (2023.). Programa Cercanías: un acercamiento a la intervención en proximidad realizada en el Departamento de Colonia. Tesis de grado. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Ciencias Sociales.
15. DELAHEMOPILIAArgentina F. Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita [Internet]. Org.ar. [citado 3 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.hemofilia.org.ar/sites/default/files/protocolos/GuiaTratamientoFHA>.



Capítulo 10

Tratamiento de la hemorragia aguda

Dra Marianella Inguanzo,¹ Dra Ma Laura Fraga.²

Resumen

El tratamiento efectivo de la hemorragia aguda en personas con hemofilia es crucial para prevenir secuelas graves y mejorar el pronóstico del paciente. Para lograrlo, es fundamental seguir un enfoque integral y multidisciplinar, priorizando los siguientes aspectos:

Evaluación especializada y rápida: Se debe contar con profesionales de la salud con experiencia en el manejo de la hemofilia, preferiblemente un médico hemoterapeuta experto en esta enfermedad. La colaboración multidisciplinaria con los Servicios de Urgencias facilita una evaluación inicial precisa y oportuna del sangrado.

1 Médico del Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Master Universitario en Medicina Transfusional y Terapias Celulares avanzadas. UAB

2 Dra. Médica Hemoterapeuta Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Implementación temprana del tratamiento: La disponibilidad inmediata de los medicamentos adecuados es esencial para iniciar el tratamiento precozmente. Esto incluye concentrados de factor VIII y IX como base del tratamiento sustitutivo, y saber qué consideraciones tener en cuenta en quienes están en profilaxis con emicizumab.

Establecimiento de protocolos claros: Es necesario contar con protocolos estandarizados para el manejo de las hemorragias agudas, lo que garantiza una atención eficiente y uniforme en todas las situaciones críticas.

Consideración de la severidad y ubicación del sangrado: La elección del tratamiento adecuado debe basarse en la severidad y la ubicación del sangrado, así como en la presencia de inhibidores. Se debe evaluar minuciosamente cada caso para determinar el enfoque terapéutico más adecuado.

Uso de tratamientos coadyuvantes: Además de los concentrados de factor, se deben considerar tratamientos coadyuvantes como los antifibrinolíticos en casos específicos. Sin embargo, es esencial administrarlos con precaución y prestar atención a las contraindicaciones asociadas.

Introducción

Cuando ocurre un sangrado agudo en personas con hemofilia se necesitan cumplir varios requisitos para la atención eficiente y especializada de dicha situación. El acceso a la medicación adecuada debe ser fácil y rápido, así como también contar con profesionales de la salud con experiencia y conocimiento sobre tratamiento de hemofilia en emergencia.

Se deben de establecer protocolos sencillos para el manejo de hemorragias agudas (las cuales pueden poner en riesgo la vida de los pacientes) incluyendo la rápida atención cuando llega al centro de asistencia, sabiendo que la implementación precoz del tratamiento mejora la evolución del paciente.

La existencia de una historia nacional permite un mejor del paciente con hemofilia, tanto en la emergencia como a largo plazo.

Otro punto importante a tener en cuenta es que la asistencia debe de ser integral con equipo multidisciplinario (1-5).

Importancia del tema

La presentación clínica habitual de la hemofilia se caracteriza por hemorragias prolongadas tanto espontáneas como traumáticas, intraarticulares sinoviales, musculares y de celular subcutáneo. Las hemorragias en otros órganos como cerebro, hígado y riñón, por ejemplo, son menos frecuentes, pero cuando ocurren ponen en riesgo de vida del paciente.

La severidad de la hemorragia dependerá del nivel de factor de la coagulación basal de cada individuo, si medió traumatismo y la entidad de este.

El tratamiento adecuado va a depender de la severidad de la hemofilia, del tipo de sangrado espontáneo o traumático, de la ubicación anatómica e intensidad, cirugía de urgencia o coordinación.

También debemos hacer énfasis en que la intensidad del traumatismo debe ser valorada diferente para una persona con hemofilia que para otra que no la tiene; traumatismos menores pueden provocar mayor sangrado esperado.

La atención debe de ser inmediata, con tratamiento sustitutivo con factor de la coagulación deficiente; pueden asociarse otros tratamientos según entidad y topografía del sangrado, estableciendo una rehabilitación precoz. El objetivo del tratamiento es detener la hemorragia, evitar recurrencia y restaurar el tejido dañado a su estado anterior al sangrado.

Muchas veces, el tratamiento sustitutivo inicial se realiza solo con la clínica, mientras se esperan el resto de los estudios.

Es importante realizar un correcto diagnóstico inicial de la hemorragia, evaluación clínica, estudios de laboratorio e imagenológicos adecuados (1).

Este capítulo tratará sobre la cantidad y duración del tratamiento con factor de la coagulación necesarios para cada hemorragia en particular, dependiendo de localización e intensidad de sangrado.

También se tendrán en cuenta pacientes con inhibidor, así como en tratamiento con Emicizumab con o sin inhibidor en pacientes con hemofilia A (1).

Marco teórico

Agentes hemostáticos

Concentrados de Factor VIII y IX terapia sustitutiva, derivados plasmáticos o recombinantes.

La dosis de Factor VIII se calcula: peso paciente kg x porcentaje al que se desea llegar x 0,5

Ej: necesidad de alcanzar un 30% en un paciente con un peso de 30 Kg. Dosis de factor VIII: $30 \times 30 \times 0,5 = 450$ UI de F VIII.

La dosis de Factor IX se calcula:

Peso paciente kg x porcentaje al que se desea llegar (5,6).

Ej: necesidad de alcanzar un 30% en un paciente con un peso de 30 Kg. Dosis de factor IX: $30 \times 30 = 900$ UI de Factor IX.

El nivel de factor VIII o IX a alcanzar en los calculos teoricos se puede expresar indistintamente como % o UI/dl.

Desmopresina (DDAVP)

Puede ser utilizada en hemofilia A leve, puede elevar porcentaje de FVIII a dosis terapéuticas, dosis 0,3 µg/kg/día diluída en 50-100ml suero fisiológico se infunde en 20-30min. También existe una presentación S/C. No pueden administrarse más de 2 o 3 dosis por taquifilaxia (5).

Emicizumab

El Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico recombinante, diseñado para unir tanto al factor IXa como al factor X, activando así el factor X. Se administra por vía subcutánea a pacientes con hemofilia A, ya sea con o sin inhibidores de factor VIII. Es importante tener en cuenta que no se debe utilizar para tratar sangrados agudos, sino únicamente para la profilaxis.

En pacientes que están en profilaxis con Emicizumab y presentan un sangrado, se debe realizar una evaluación detallada para determinar si requieren terapia sustitutiva con factor VIII. En el caso de pacientes con inhibidores, se recomienda el uso de agentes bypass, siendo el factor rVIIa el más recomendado (5). En situaciones donde no haya respuesta al factor rVIIa, se puede considerar el uso de complejo protrombínico activado (CCPa) a dosis bajas para tratar las hemorragias agudas, por ejemplo, con FEIBA, con una dosis diaria total no superior a 100 UI/kg, con el objetivo de reducir el riesgo de trombosis (7).

El tratamiento profiláctico con emicizumab se desarrolla en el capítulo de profilaxis.

Antifibrinolíticos

Ácido Tranexámico es una terapia coadyuvante, generalmente en sangrados mucosos, pudiendo usarse tópico, vía oral (25mg/kg cada 8hs) e intravenoso (15mg/kg cada 8hs) (5).

Contraindicado en hematuria alta o si se desconoce la topografía.

1. Hemorragia articular (hemartrosis)

Definición: Es un episodio agudo provocado por hemorragia intraarticular también llamado hemartrosis.

Signos y síntomas.

El aumento de tamaño articular por inflamación, conjuntamente con el inicio del dolor en aumento y calor local, lo que lleva a una impotencia funcional disminuyendo amplitud de flexoextensora de dicha articulación (1,5).

Tratamiento.

El objetivo del tratamiento sustitutivo con concentrado de factor de la coagulación (CFC) es detener lo antes posible el sangrado, lo que va a evitar la progresión y/o disminución de signos y síntomas. El diagnóstico es clínico mediante una

buena anamnesis, examen clínico y paraclínico mediante estudios imagenológicos como la ecografía.

Respuesta al tratamiento (6).

Excelente: mejora completa del dolor y síntomas dentro de las primeras 8hs luego de administrado tratamiento con CFC. No requiere más tratamiento sustitutivo de factor en las 72 hs siguientes.

Buena: gran mejoraría del dolor y síntomas dentro de las primera 8hs siguientes a la administración de CFC, pero requiere más de una dosis en las próximas 72hs hasta resolución completa del episodio.

Moderada: pobre mejoría del dolor y síntomas en las primeras 8hs luego de administración de CFC; requiere de más de una dosis de CFC y no presenta una resolución dentro de las 72hs, de iniciado tratamiento.

Nula: mínima o sin mejoría luego de tratamiento sustitutivo con CFC.

Las hemartrosis pueden conducir a articulación diana, que es cuando una articulación en 6 meses consecutivos presenta 3 o más sangrados (8).

Recomendaciones:

- Los pacientes con hemofilia deben recibir tratamiento al inicio de los síntomas con CFC intravenosos hasta la resolución de la hemorragia.
- Se debe administrar analgesia con paracetamol, dipirona, inhibidores selectivos de la COX-2, tramadol u opiáceos de ser necesarios (6).
- Medidas físicas como reposo, hielo, compresión y elevación de articulación (método RICE).
- La artrocentesis se recomienda cuando, en ausencia de inhibidores, una hemartrosis de gran volumen se encuentra tensa y muy dolorosa a pesar de recibir el tratamiento adecuado. No es aconsejable la artrocentesis sistemática y debe ser realizada por personal entrenado experto en hemofilia (9).

Tabla 1

Hemofilia A		Hemofilia B		
Hemorragia Articular	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
	40-60 UI/dL	1-2 días o más según respuesta	40-60 UI/dL	1-2 días o más según respuesta

2. Hemorragia intracraneal y del sistema nervioso central (1,5)

Las hemorragias intracraneanas (HIC) y del sistema nervioso central (SNC) son potencialmente graves en pacientes con hemofilia, pudiendo poner en riesgo la vida del paciente y comprometer pronóstico a distancia de no actuar en forma inmediata ante la sospecha sin espera de confirmación.

Se recomienda hospitalización y comenzar la terapia de reemplazo con CFC según tipo de hemofilia a dosis adecuadas, continuando el tratamiento hasta contar con confirmación mediante estudios paraclínicos como tomografía axial computada (TAC), resonancia magnética (RMN) y/o, en niños pequeños, ecografía transfontanelar.

En caso de confirmación continuar con tratamiento sustitutivo hasta resolución de la hemorragia. También se recomienda continuar con profilaxis secundaria por 3-6 meses para evitar recurrencia de sangrado.

Si el paciente presenta otra causa de riesgo de resangrado, esta profilaxis puede continuarse de por vida. (1,10,11,12).

Tabla 2

	Hemofilia A		Hemofilia B	
HIC Y SNC	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
Inicial	80-100 UI/dL	7 días	60-80 UI/dL	7 días
Mantenimiento	50 UI/dL	Día 8 al 21	30 UI/dL	Día 8 al 21

3. Hemorragia muscular superficial / sin compromiso neurovascular (NV) (1,5)

Tabla 3

	Hemofilia A		Hemofilia B	
Muscular superficial /sin compromiso neuro vascular	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
	40-60 UI/dL	2-3 días Puede extenderse más días según evolución	40-60 UI/dL	2-3 días Puede extenderse más días según evolución

4. Hemorragia iliopsoas o muscular profundo con lesión NV (1,5)

Tabla 4

Iliopsoas o muscular profundo con compromiso neurovascular	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
Inicial	80-100 UI/dL	3 días	80-100 UI/dL	3 días
Continuación	60-80 UI/dL	3 días	60-80 UI/dL	3 días
Mantenimiento	30-60 UI/dL	5 días Puede extenderse como profilaxis secundaria, en conjunto con fisioterapia.	30-60 UI/dL	3-5 días Puede extenderse como profilaxis secundaria, en conjunto con fisioterapia.

5. Cirugía mayor (1)

Tabla 5

Cirugía mayor	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
Preoperatorio	80-100 UI/dL	Dosis inicial	60-80 UI/dL	Dosis inicial
Posoperatorio	60-80 UI/dL	Día 1-3	40-60 UI/dL	Día 1-3
Mantenimiento	40-60 UI/dL	Día 4-6	30-50 UI/dL	Día 4-6
Mantenimiento	30-50 UI/dL	Día 7-14	20-40 UI/dL	Día 7-14

6. Cirugía menor (1,5)

Tabla 6

Cirugía menor	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
Preoperatorio	50-80 UI/dL		50-80 UI/dL	
Posoperatorio	30-80 UI/dL	1-5 días	30-80 UI/dL	1-5 días

7. Hemorragia en cuello y garganta

La hemorragia de cuello o garganta tiene varias etiologías como traumática, patología local específica o solo tos intensa. Este tipo de hemorragias pueden constituir una emergencia médica dependiendo de la intensidad de la misma, pudiendo provocar una obstrucción de vía aérea.

Se debe administrar inmediatamente CFC, evaluación con médicos especialistas (otorrinolaringólogo) (13), hospitalización y podría requerir cuidados intensivos (CTI) (1,5). Los niveles de CFC deben mantenerse hasta la resolución del cuadro (13). Los antifibrinolíticos siempre están indicados (ácido tranexámico) además de los tratamientos de la patología causante de la hemorragia.

También, dentro de este tipo de hemorragias, están incluidas lesiones en lengua, donde se puede administrar antifibrinolíticos (ácido tranexámico) y desmopresina (DDAVP) en hemofilias moderadas y leves (13).

Tabla 7

	Hemofilia A		Hemofilia B	
Garganta y Cuello	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
Inicial	80-100 UI/dL	7 días	60-80 UI/dL	7 días
Mantenimiento	50 UI/dL	Día 8 al 14	30 UI/dL	Día 8 al 14

8. Hemorragia gastrointestinal/ abdominal

Las hemorragias gastrointestinales (GI) se presentan como hematemesis, rectorragias o melenas. Los pacientes con hemorragia GI y/o hemorragia intraabdominal deberían ser hospitalizados. La administración de CFC debe ser inmediata; se debe identificar la causa de la hemorragia para tratarla.

El tratamiento sustitutivo con CFC debe continuar hasta la desaparición de síntomas y/o tratamiento de causa identificada. Los antifibrinolíticos también juegan un rol importante en este tipo de hemorragias en pacientes con ambos tipos de hemofilia.

La búsqueda de la etiología estará a cargo de médicos especialistas que realizarán estudios endoscópicos e imagenológicos.

Se deben controlar niveles de hemoglobina y dosificación de factor de la coagulación según tipo de hemofilia (1,5,14).

Tabla 8

Hemofilia A			Hemofilia B	
Gastro-intestinal	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
Inicial	80-100 UI/dL	1-3 días	60-80 UI/dL	1-3 días
Mantenimiento	50 UI/dL	4-14 días	30 UI/dL	4-14 días

9. Hemorragia renal (1,5)

Tabla 9

Hemofilia A			Hemofilia B	
Renal	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
	50 UI/dL	3-5 días	40 UI/dL	3-5 días

10. Hemorragia oftálmica (1,5)

En una hemorragia oftálmica la recomendación es la administración de CFC y la consulta inmediata con oftalmólogo.

Se debe continuar con monitoreo del paciente y tratamiento sustitutivo con CFC hasta resolución de hemorragia.

11. Hemorragia oral (1,5)

Las más comunes son por extracciones dentales, hemorragia gingivales y traumatismos.

La primera conducta frente a una hemorragia oral en pacientes con hemofilia es aplicar presión directa sobre lugar de sangrado, sutura de ser necesario.

Los antifibrinolíticos son aplicados en forma tópica, vía oral o intravenosa.

Según la entidad de la hemorragia o su persistencia se debería recibir tratamiento sistémico con CFC, DDAVP y luego de detenida hemorragia continuar con antifibrinolíticos por durante 5-7 días.

Las medidas físicas por 3-5 días no realizar ejercicio físico, cuidado con cepillado dental.

12. Epistaxis (1,5)

Las hemorragias nasales (epistaxis) son frecuentes en pacientes con hemofilia; pueden deberse a lesiones o solamente irritación de mucosa nasal.

Si la hemorragia es autolimitada, puede no requerir sustitución con CFC; en principio, solo presión local y/o tratamiento local con antifibrinolíticos.

13. Laceraciones y abrasiones (1,5)

En este tipo de lesiones se recomienda administración inmediata de reemplazo con CFC y consulta con cirugía para realizar tratamiento quirúrgico adecuado de ser necesario.

14. Laceración profunda (1,5)

Tabla 10

Hemofilia A			Hemofilia B	
Laceración profunda	Nivel de factor VIII	Duración	Nivel de factor IX	Duración
	50 UI/dL	5-7 días	40 UI/dL	5-7 días

15. Hemorragia en tejidos blandos (1,5)

Este tipo de hemorragias involucra hematomas en músculos, tendones y espacios subcutáneos. En hematomas superficiales podría no ser necesaria la administración de CFC, sólo con medidas locales como presión sobre el hematoma, hielo local, suele ser suficiente.

No así los hematomas musculares, que sí requieren terapia de sustitución con CFC.

Siempre debe evaluarse severidad de hemorragia.

En pacientes con epistaxis recurrentes se debe realizar consulta con especialista otorrinolaringólogo para solucionar posible causa.

Conclusiones

La amplia implementación de los protocolos profilácticos ha contribuido a reducir la frecuencia de los sangrados en pacientes con hemofilia. Sin embargo, la valoración adecuada y el tratamiento precoz de cualquier episodio hemorrágico siguen siendo fundamentales para prevenir secuelas graves. En este sentido, la colaboración multidisciplinaria con los Servicios de Urgencias para una evaluación inicial rápida y precisa es de gran utilidad.

El tratamiento de la hemorragia aguda en personas con hemofilia requiere una atención especializada y rápida, liderada preferiblemente por un médico hemo-

terapeuta experto en esta enfermedad. La disponibilidad oportuna de los medicamentos adecuados y la intervención de profesionales con experiencia son esenciales para garantizar un manejo eficaz. Es crucial establecer protocolos claros y estandarizados para abordar estas situaciones críticas, ya que el inicio temprano del tratamiento mejora significativamente el pronóstico del paciente.

La elección del tratamiento adecuado debe considerar la severidad y la ubicación del sangrado, así como la presencia de inhibidores. Los concentrados de factor VIII y IX son la base del tratamiento sustitutivo

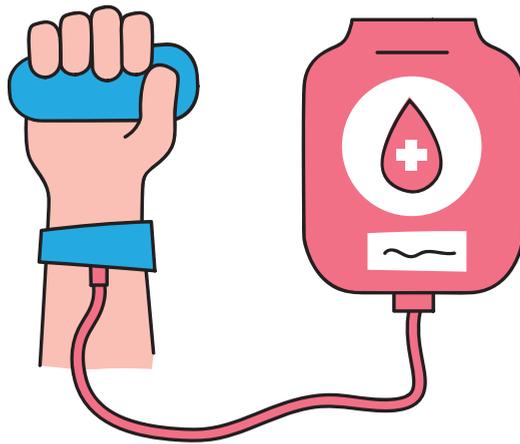
Si el paciente se encuentra recibiendo emicizumab como profilaxis en la hemofilia A, se debe tener en cuenta en casos de sangrados o procedimientos invasivos, ya que la dosis y frecuencia de tratamiento con factor VIII requerirá ajustes particulares. Recordar que el TTPa se encontrará en VR pero esto no significa que el paciente no deba recibir tratamiento sustitutivo o bypassante en ciertos procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Además, se deben considerar tratamientos coadyuvantes como los antifibrinolíticos para controlar el sangrado en casos específicos, siempre con precaución y atención a las contraindicaciones asociadas. En resumen, el tratamiento de la hemorragia aguda en personas con hemofilia requiere un enfoque integral y multidisciplinario, con el objetivo de detener la hemorragia, prevenir la recurrencia y restaurar el tejido dañado. La colaboración entre diferentes especialidades médicas y la aplicación de protocolos de manejo estandarizados son esenciales para brindar la mejor atención posible a estos pacientes.

Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia [Internet]. 2020;26(S6):1-158. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14046>.
2. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. Haemophilia [Internet]. 2008;14(2):361-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x>.
3. Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders: Haemophilia [Internet]. 2012;18(3):e126-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02721.x>.
4. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, Wong RSM, Tran H, Yang R, et al. Principles of haemophilia care: The Asia-Pacific perspective. Haemophilia [Internet]. 2018;24(3):366-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.13425>.

5. Álvarez M, Bernardo A, Berrueco R, Bonanad S, Butta N, de la Corte-Rodríguez H, et al. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Real Fundación Victoria Eugenia. Arán Ediciones. Madrid- España.
6. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet].2014;12:1935–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12672>.
7. Lemos García F, Boggia B. *Medicina Transfusional Pediátrica*. En Cuadrado; 2020. p. 189–222.
8. B. Rattray DJNAGY. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12:514–7.
9. Neme D, Elhelou L, Cocca A, Honnorat E, Campregner G, Moro D, et al. Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita FHA [Internet]. 2021 ene. Disponible en: <https://www.hemofilia.org.ar/sites/default/files/protocolos/GuiaTratamiento FHA.pdf>.
- 10 Rolf C LR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *bjh*. 2007;140:378–84.
- 11 Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:1963–6.
- 12 Zanon E, Iorio A, Rocino A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2012;18:39–45.
- 13 Emergency Department Care for Patients with Hemophilia and Von Willebrand Disease. *Emerg Med*;vol 39, 2010:2:158-165. doi:10.1016/j.jemermed.2007.12.024.
- 14 Kouides Pa FPF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. 2010;360–2.



Capítulo 11

Importancia de la Licenciatura en enfermería en la atención multidisciplinaria y la adherencia al tratamiento

Lic. en Enf./ T.H. Florencia Gómez Oliva,¹ Lic. En Enf. /T.H. Silvina Echeverría.²

Resumen

El siguiente trabajo ha sido elaborado por el equipo de enfermería del Centro de Referencia para la hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, con el objetivo de exponer la importancia de la Licenciada en Enfermería como parte articuladora del equipo multidisciplinario, y en su rol como facilitadora en la promoción en salud, fomentando, entre otras cosas, la correcta adherencia al tratamiento.

1 Licenciada en Enfermería. Técnica en Hemoterapia Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

2 Licenciada en Enfermería. Técnica en Hemoterapia Centro de Referencia para la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos congénitos. Departamento de Medicina Transfusional. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Introducción

En el marco del primer nivel de atención, el abordaje del proceso salud enfermedad tiene una estrecha relación con aspectos sociales y culturales de las personas con hemofilia y sus familias. La Licenciada en Enfermería, en dicho nivel, es la encargada de articular los diferentes procesos de atención al usuario y a sus familias y es responsable de supervisar el cumplimiento de los mismos por parte del equipo multidisciplinario.

A través de la aplicación del proceso de atención de enfermería, teniendo en cuenta los aspectos biológicos, psicológicos, sociales y culturales, se logra crear un plan de atención y cuidados basado en las necesidades de cada familia; esto se lleva a cabo aplicando conocimientos y habilidades para diagnosticar y dar respuesta a los problemas reales o potenciales de la salud.

Basados en el diagnóstico previo, se elaboran planes de acción con el fin de permitir que la persona con hemofilia mantenga una buena calidad de vida. Esto se logra mediante la educación en salud, integrando conocimientos básicos sobre la hemofilia, por ejemplo, reconocer motivos de consultas oportunas y todos los aspectos que conlleva su tratamiento (dosis, posología, vía de administración, medidas de asepsia, conservación, posibles complicaciones), logrando que el paciente y las familias logren autonomía y adquieran hábitos para una correcta adherencia al mismo.

Importancia del tema

La creación de un equipo multidisciplinario implica el enriquecimiento de una disciplina con los saberes de otras, lo que permite que se aborden problemas complejos con perspectivas que no serían posibles desde el enfoque unitario. Con el fin de alcanzar objetivos comunes, los profesionales implicados adoptan relaciones horizontales y de colaboración entre las disciplinas. En la actualidad, no se concibe una atención humanizada, centrada en el paciente, que no implique todos los aspectos de su vida (bio- psico- socio- cultural).

La enfermería es una disciplina que se basa en el cuidado, considerando a la persona como un ser integral; cuenta con los elementos teóricos y metodológicos que permiten entender las particularidades de la situación de cada individuo, familia y comunidad, garantizando la calidad del cuidado, aplicando un amplio marco teórico que abarca saberes de múltiples disciplinas y favoreciendo, de este modo, la relación con las diferentes partes del equipo.

Enfermería procura la horizontalidad en la relación equipo/usuario, buscando el equilibrio entre lo que el paciente necesita y lo que el equipo sabe que necesita, reconociendo la importancia de cada profesional y de los pacientes como especialistas en su vivencia y experiencia con su enfermedad, logrando que estos articulen entre sí obteniendo una visión completa del paciente. Tanto el paciente como los integrantes del equipo multidisciplinario deben formar parte del proceso de toma de decisiones, las cuales deben tomarse en conjunto, en el marco de una consulta documentada sobre los posibles tratamientos y sus resultados (1).

Una vez implementada la terapéutica indicada, debemos trabajar la importancia de la continuidad en tiempo, ya sea del tratamiento (en domicilio o centro de salud), seguimiento o controles.

Se hace énfasis en que la profilaxis en el paciente con hemofilia debe administrarse de forma regular, según la indicación médica en cada caso particular, con el fin de mantener la hemostasia, prevenir el sangrado y permitir que el paciente con hemofilia lleve una vida sana, activa y con una calidad de vida similar a la de la población sin hemofilia. Para lograr dicho objetivo, es importante fomentar la adherencia, contemplando las necesidades, posibilidades y fortalezas de cada uno, para crear un plan de acción en conjunto que se ajuste a cada individuo, familia y a su contexto. Para conseguir una buena adherencia al tratamiento, la licenciada en enfermería debe educar a pacientes y familiares en cuanto a signos de alarma o consultas pertinentes; con este objetivo, implementa un plan de educación en salud, para que la familia sea capaz de reconocer signos y síntomas de consulta oportuna y aspectos básicos de la hemofilia. Con respecto a la administración del tratamiento, el paciente y/o referente debe tener una capacitación adecuada, ya que no se trata únicamente de conocer y ejercitar la técnica de punción: deben ser capaces de seguir las pautas correctas de conservación, preparación y administración utilizando técnicas asépticas, manejar posibles complicaciones, eliminar de forma correcta residuos y corto punzantes. El fin es que el paciente y las familias logren autonomía y adquieran hábitos para una correcta adherencia al tratamiento.

Además de los puntos antes mencionados, el plan educativo debe transmitir la importancia de la correcta adherencia. Está demostrado que la profilaxis disminuye los sangrados intercurrentes y la dependencia hospitalaria por complicaciones asociadas a hemorragias, mejora la percepción de la calidad de vida y previene el daño articular a largo plazo. Estos beneficios aportados por la profilaxis dependen de la adherencia al tratamiento; la Licenciada en Enfermería debe realizar un seguimiento y registro de las administraciones de profilaxis con el fin de supervisar el cumplimiento de las mismas (2).

Cabe destacar la importancia de los registros en la historia clínica del paciente, que permiten la visualización de los mismos en cualquier momento y por cualquier integrante del equipo multidisciplinario, facilitando seguimiento y continuidad del cuidado. La falta de registro o un registro incompleto podría resultar en errores en cuanto al cuidado del paciente.

La Licenciada en Enfermería, en el primer nivel de atención (PNA), tiene un papel fundamental en la adherencia al tratamiento; se encarga de fomentar la misma realizando educación en salud, facilitando los medios necesarios para el acceso al tratamiento y supervisando el cumplimiento de los mismos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como “el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se correspon-

de con recomendaciones acordadas con el profesional sanitario. La magnitud y las consecuencias asociadas a la falta de cumplimiento sitúan a la adherencia como un importante asunto para la salud pública a nivel mundial” (3).

Fundamentación/ Marco teórico (Desarrollo de temas relevantes)

En la República Oriental del Uruguay, a través de la implementación del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), se promueve un cambio sustancial relacionado con la organización en salud, con énfasis en el Primer Nivel de Atención (PNA) como base del sistema. Si bien se considera el nivel de menor grado de complejidad en lo que tiene que ver con los recursos y la tecnología necesarios, es donde se resuelve el 80% de los problemas de salud de la población.

El rol de la Licenciada en Enfermería en el primer nivel de atención corresponde al de la Licenciada en Enfermería comunitaria, el cual es definido por el departamento de Enfermería Comunitaria de la Facultad de Enfermería (FENF), Universidad de la República (UdelaR), como: “el profesional responsable que investigando en conjunto con la población conoce las necesidades de atención a la salud. Posee los conocimientos y habilidades técnicas, así como la actitud apropiada para atender, en los lugares donde viven, donde trabajan, donde estudian, donde se relacionan o en las instituciones sanitarias cuando fuera preciso, desde una concepción de la o el Enfermera/o como miembro de un equipo interdisciplinario que trabaja en coordinación con las otras instituciones y sectores, realizando las funciones de Asistencia, Docencia e Investigación fortaleciendo las capacidades de participación y creación de los propios involucrados” (4).

Mediante el proceso de atención de enfermería, se toman en cuenta elementos fundamentales para promover un estilo de vida saludable, lo cual resulta útil para que el personal de enfermería en la práctica diaria resuelva los problemas o necesidades del paciente en cuanto al cuidado, brindando herramientas a través de la educación para la promoción de salud.

Según la OPS/OMS, “una buena salud es el mejor recurso para el progreso personal, económico y social. La Promoción de la Salud constituye un proceso político y social global que abarca acciones dirigidas a modificar las condiciones sociales, ambientales y económicas, con el fin de favorecer su impacto positivo en la salud individual y colectiva. Carta de Ottawa (OMS).

Aunque la salud es un concepto dinámico, habitualmente se aborda desde la visión de pérdida (enfermedades o factores de riesgo). La promoción de la salud reconoce la salud como un concepto positivo y se centra en los factores que contribuyen a ella. Busca que todas las personas desarrollen su mayor potencial de salud tomando en cuenta los activos de la comunidad y las condiciones sociales subyacentes que determinan una mejor o peor salud – los Determinantes Sociales de la Salud – sabiendo que para alcanzar la equidad es necesario una redistribución del poder y los recursos.

El abordaje de Promoción de la Salud implica una manera particular de colaborar: parte de las diferentes necesidades de la población, fomenta sus capacidades y sus fortalezas, empodera, es participativa, intersectorial, sensible al contexto y opera en múltiples niveles” (5).

Proceso de atención de enfermería

El proceso de atención de enfermería es un método sistematizado; se constituye por una serie de etapas subsecuentes e interrelacionadas que guían los principios fundamentales de la disciplina en el ámbito profesional. Permite estandarizar los resultados con la interpretación de los datos basándose en el método científico.

Dicho proceso consta de cinco etapas: valoración, diagnóstico, plan de acción, ejecución y evaluación, siendo este proceso cíclico y dinámico.

Valoración:

Es un proceso de recopilación de datos sobre el estado de salud/ enfermedad del paciente. Sustentándose en la experiencia, con la interacción entre el equipo multidisciplinario y las familias, se evalúan aspectos biológicos, sociales, psicológicos, culturales y educativos; se reúnen datos con el fin de contar con la información necesaria para abordar cada situación individual de la forma más adecuada y oportuna.

Es fundamental realizar un registro de la información recabada.

Diagnóstico:

En esta instancia se aplican conocimientos y habilidades para diagnosticar y dar respuesta a los problemas reales o potenciales de la salud. Se basa en la información recabada en la etapa previa.

Plan de acción:

En esta etapa se plantean objetivos para que se cumplan las metas propuestas. Se definen y priorizan las intervenciones y actividades necesarias y, posteriormente, se procede a los registros correspondientes.

Ejecución:

Se lleva a cabo implementando el plan de acción; está formado por tres criterios: preparación, ejecución propiamente dicha y registros.

Las tareas realizadas en la ejecución involucran a todo el equipo multidisciplinario; se trabaja con instrumentos elaborados para contribuir con el cumplimiento de lo planificado.

Evaluación:

Si bien es la última fase del proceso, esta etapa es continua; pueden resolverse los diagnósticos establecidos pero cabe la posibilidad de que de estos surjan nuevas necesidades.

La evaluación de enfermería se apoya en dos criterios fundamentales que son la eficacia y la efectividad.

Conclusiones

La Licenciada en Enfermería, a través de la implementación del Proceso de Atención de Enfermería (PAE) contribuye a dar respuestas a las necesidades de salud emergentes de los individuos, familias o comunidades. La enfermería como disciplina está basada en evidencia científica; nutrida por los saberes del equipo multidisciplinario, garantiza la calidad en el cuidado, dando respuesta a problemas reales o potenciales y tomando en cuenta los aspectos biopsicosociales y culturales de los individuos. Articula con todas las partes del equipo multidisciplinario, de manera que se dé una interacción horizontal y buscando un equilibrio óptimo entre lo que el paciente necesita y lo que el equipo sabe que necesita.

Posterior a la incorporación del cargo de la Licenciada en Enfermería en el Centro de Referencia para la hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, trabajando en conjunto con las diferentes disciplinas del equipo multidisciplinario, se realizaron intervenciones que fomentaron la adherencia, tanto a los tratamientos indicados como a la concurrencia a los controles de salud, y se implementaron acciones que favorecieron el conocimiento y manejo de la hemofilia promoviendo así hábitos saludables.

Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):23-42. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
2. Román MTÁ. Gías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Madrid, España: Arán Ediciones, S.L.; 2022.
3. Sabaté E. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. Organización Mundial de la Salud; 2004.
4. Ministerio de Salud Pública, Uruguay. Aporte desde la formación del licenciado en enfermería en el área comunitaria. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/1_Aporte%20desde%20la%20formaci%C3%B3n%20del%20licenciado%20en%20enfermer%C3%ADa%20en%20el%20C3%A1rea%20comunitaria.pdf. Accedido el 2024, 04, 12.
5. Promoción de la Salud. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/promocion-salud>. Accedido el 2024, 04, 12.

Conclusiones

Conclusiones

Dr. Felipe Lemos, Dra. Beatriz Boggia.

Las **Guías de Hemofilia 2024 Actualización para el manejo integral** representan un recurso fundamental para el abordaje de esta compleja enfermedad de la coagulación, ofreciendo una visión integral y sofisticada que abarca desde el diagnóstico molecular hasta el manejo clínico y psicosocial del paciente. Estas guías, que actualizan a la Primera Guía Práctica Clínica de Hemofilia en el Uruguay del año del 2013, resaltan varios aspectos fundamentales que requieren atención detallada y un enfoque multidisciplinario para optimizar la atención médica y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En primer lugar, se destaca la importancia de una atención integral que considere todos los aspectos del cuidado del paciente con hemofilia. Este enfoque holístico es esencial para garantizar una atención completa y personalizada que responda a las necesidades individuales de cada paciente.

En segundo lugar, se enfatiza el progreso significativo en el diagnóstico molecular de la hemofilia, lo que ha mejorado la comprensión de la enfermedad y ha permitido una atención más precisa y personalizada. Este avance ha facilitado información valiosa para guiar el tratamiento y la gestión clínica de los pacientes.

Además, se resalta la diversidad de tratamientos disponibles y los nuevos paradigmas en el manejo de la hemofilia, desde la profilaxis hasta el manejo de pacientes con inhibidores. Se reconoce la necesidad de adaptar el tratamiento a las características individuales de cada paciente y se señalan los nuevos enfoques terapéuticos, como la atención específica para mujeres con hemofilia, que amplían la cobertura de más pacientes.

Asimismo, se subraya la importancia de la profilaxis como estrategia fundamental en el manejo de la hemofilia, reconociendo su efectividad para prevenir sangrados y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Se hace hincapié en el papel crucial de un enfoque multidisciplinar en la atención de las personas con hemofilia, destacando la colaboración entre diferentes profesionales de la salud para garantizar una atención integral y coordinada.

Por último, se resalta el papel de la Licenciada en Enfermería en la atención multidisciplinaria de las personas con hemofilia, no solo en la administración de tratamientos, sino también en la promoción de la adherencia al tratamiento y el cuidado integral del paciente.

En conjunto, estas conclusiones enfatizan la importancia de un enfoque integral y multidisciplinario en el manejo de la hemofilia, tanto a nivel global como en el contexto específico de Uruguay. El acceso a guías actualizadas y completas proporciona a los profesionales de la salud una herramienta invaluable para ofrecer una atención de alta calidad, basada en evidencia, a los pacientes con hemofilia en el país. A la vez, promueve la estandarización de las prácticas clínicas y la garantía de un tratamiento adecuado para todos los pacientes, independientemente de su ubicación o situación socioeconómica.