

# Herramienta técnica

de diagnóstico y tratamiento de la



# HEMOFILIA

# Herramienta técnica de diagnóstico y tratamiento de la

## HEMOFILIA

### CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo



**CUENTA DE ALTO COSTO**

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo



## **Grupo desarrollador**

**Lizbeth Acuña Merchán**

Directora Ejecutiva  
Cuenta de Alto Costo

**Ana María Valbuena García**

Coordinadora de Gestión del Conocimiento

**Luis Alberto Soler Vanoy**

Coordinador de Gestión del Riesgo

**María Teresa Daza Fonseca**

Coordinadora de Auditoría y Gestión de la Información

**Fernando Valderrama**

Coordinador de Gestión de la Tecnología

**Paula Ramírez Barbosa**

Líder de Gestión del Conocimiento

**Andrés Mauricio García Sierra**

Especialista en Analítica

## **Revisión técnica**

**Dra. Claudia Lucía Sosa Melo**

Dra. Claudia Lucía Sosa Melo

Médica internista y hematóloga- Máster en Trasplante Hematopoyético

Profesor asociado

Coordinadora del posgrado de medicina interna

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Jefe de departamento de hematología y trasplante de medula ósea

Fundación Oftalmológica de Santander-Clínica Carlos Ardila Lulle

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO





## CONTENIDO

Abreviaturas .....	7
Glosario .....	9
Presentación .....	13
1. Diagnóstico .....	14
Manifestaciones hemorrágicas .....	14
Síntomas .....	15
Historial familiar .....	15
Pruebas de laboratorio .....	16
Pruebas de tamizaje .....	16
Niveles de actividad del factor .....	17
Pruebas genéticas .....	18
Criterios de diagnóstico .....	18
2. Agentes hemostáticos .....	19
Concentrados de FVIII .....	19
Concentrados de FIX .....	20
Otros productos de plasma .....	22
Plasma fresco congelado (PFC) .....	22
Crioprecipitado .....	22
Otras opciones farmacológicas .....	23
3 Tratamiento de la hemofilia .....	26
Terapia de reemplazo del factor profiláctico .....	26
Terapia en casa .....	27
Manejo del dolor .....	28
Cuidados y tratamientos dentales .....	29
Tratamiento coadyuvante .....	29
Procedimientos quirúrgicos e invasivos .....	29
4. Aspectos especiales del tratamiento .....	31
Portadoras .....	31
Consejo / pruebas genéticas y diagnóstico .....	31
Partos en los que se sabe o sospecha que el bebé padece hemofilia .....	31
Inmunizaciones .....	32
Aspectos psicosociales .....	32
Sexualidad .....	32

Personas de edad avanzada con hemofilia .....	33
La enfermedad de von Willenbrand y otros trastornos de la coagulación poco comunes .....	34
5.Tratamiento de las hemorragias específicas .....	35
Hemorragia articular (hemartrosis) .....	35
Hemorragia muscular .....	39
Hemorragia en el iliopsoas .....	39
Hemorragia en el sistema nervioso central / trauma craneal .....	40
Hemorragia en el cuello y la garganta .....	40
Hemorragia gastrointestinal aguda .....	40
Hemorragia abdominal aguda .....	40
Hemorragia oftálmica .....	41
Hemorragia renal .....	41
Hemorragia oral .....	41
Epistaxis .....	41
Hemorragia de los tejidos blandos .....	42
Laceraciones y abrasiones .....	42
6.Seguimiento .....	43
7.Complicaciones de la hemofilia .....	44
Complicaciones músculo-esqueléticas .....	44
Artropatía hemofílica crónica .....	45
Pseudotumores .....	45
Fracturas .....	46
Inhibidores .....	46
Infecciones transmitidas a través de las transfusiones y otras complicaciones relacionadas con las infecciones .....	49
Principios del manejo de infecciones por VIH en hemofilia .....	49
Principios del manejo de infecciones por VHC en hemofilia .....	49
Principios del manejo de infecciones por VHB en hemofilia .....	49
Principios del manejo de infecciones bacterianas en hemofilia .....	50
Referencias bibliográficas .....	51



## ABREVIATURAS

<b>BDUA</b>	Base de Datos Única de Afiliados
<b>CAC</b>	Cuenta de Alto Costo
<b>CCPA</b>	Concentrado de complejo de protrombina activado - Feiba
<b>DANE</b>	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>EAPB</b>	Entidad Administradora de Planes de Beneficios
<b>EVW</b>	Enfermedad de Von Willebrand
<b>EOC</b>	Entidades Obligadas a Compensar
<b>EPS</b>	Entidad Promotora de Salud
<b>FIX</b>	Concentrado de factor nueve
<b>FMH</b>	Federación Mundial de Hemofilia
<b>FRVIIA</b>	Factor siete recombinante activado - Novoseven
<b>FVIII</b>	Concentrado de factor ocho
<b>IGG</b>	Inmunoglobulina G
<b>IPS</b>	Institución prestadora de servicios de salud
<b>ITI</b>	Inducción a la Tolerancia Inmune
<b>KG</b>	Kilogramo
<b>ML</b>	Mililitros
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PA</b>	Prevalencia ajustada
<b>PBS</b>	Plan de Beneficios en Salud
<b>PC</b>	Prevalencia cruda
<b>SGSSS</b>	Sistema General de Seguridad Social en Salud
<b>SISPRO</b>	Sistema integral de información de la protección social
<b>UB</b>	Unidades Bethesda
<b>UL/KG</b>	Unidades internacionales por kilo
<b>UI</b>	Unidades Internacionales
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana





## GLOSARIO

**ARTROPATÍA HEMOFÍLICA CRÓNICA:** Complicación del paciente con hemofilia que comienza por los efectos de la presencia de sangre en el cartílago articular durante la hemartrosis y se refuerza con la sinovitis crónica persistente y hemartrosis recurrentes, causando daño irreversible a la articulación, puede aparecer en cualquier momento dependiendo de la gravedad de las hemorragias y su tratamiento. La pérdida progresiva de cartílago conduce a, contracturas del tejido blando, dolor, atrofia muscular y deformidades angulares (1).

**CASO / PACIENTE / PERSONA:** En este documento se utilizan estos tres términos indistintamente y hacen referencia a una persona con diagnóstico de la enfermedad.

**DOSIFICACIÓN DEL FACTOR :** La dosis es determinada por el cálculo de la cantidad en unidades internacionales (UI) necesaria para lograr alcanzar las concentraciones plasmáticas del factor a administrar de acuerdo a la condición clínica y objetivo terapéutico. Por lo anterior, las dosis pueden ser variables y dependen de la localización de la hemorragia, presentación clínica y severidad. Una unidad internacional de factor VIII equivale a la cantidad presente de factor VIII en un mililitro (ml) de sangre normal. La administración de 1UI/kg de peso de concentrado de Factor VIII eleva en 2% la actividad de factor a los 20 minutos y para el factor IX 1 UI/kg de peso eleva en 1% la actividad de factor a los 20 minutos de su administración (2).

**EQUIPO INTERDISCIPLINARIO:** Para este documento, se entiende por un equipo conformado por hematología, ortopedia, odontología y psicología o trabajo social.

**EVALUACIÓN POR EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO:** Se entiende por la evaluación que se hace al paciente al menos una vez en el periodo de reporte por los 4 componentes de salud del equipo multidisciplinario.

**HEMARTROSIS:** Es la presencia de hemorragia articular. Se presenta en 70 a 90% de los casos de hemofilia severa, caracterizada por una rápida pérdida de la amplitud de los movimientos que se asocia con cualquier combinación de los siguientes síntomas: dolor o sensación inusual en la articulación, inflamación al tacto y calor en la piel que recubre la articulación (1).

**HEMOFILIA:** Trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (en el caso de la hemofilia A) o del factor IX (FIX) (en el caso de la hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación VIII o IX (1).

**HEMOFILIA SEVERA:** Cuando el nivel del factor de coagulación es  $< 1 \text{ UI/dl}$  ( $< 0,01 \text{ UI/ml}$ ) o presenta  $< 1\%$  de actividad del factor, se caracteriza por hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, también puede ser en otros sitios anatómicos(1).

**HEMOFILIA MODERADA:** Cuando el nivel del factor es mayor o igual a  $1 \text{ UI/dl}$  y menor de  $5 \text{ UI/dl}$  ( $0,01$  a  $0,05 \text{ UI/ml}$ ) o presenta mayor o igual a  $1\%$  y menor de  $5\%$  de actividad del factor. Se caracteriza por hemorragias espontáneas ocasionales, o ante eventos de estrés hemostático menor, como traumas o cirugías menores (1).

**HEMOFILIA LEVE:** Cuando el nivel del factor está entre 5 y < 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o presenta entre 5 y < 40 % de actividad del factor. Se caracteriza por hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes ante eventos de estrés hemostáticos mayores. El sangrado espontáneo es inusual (1).

**INDUCCIÓN DE LA TOLERANCIA INMUNE:** Tratamiento utilizado para la erradicación de los inhibidores de alta respuesta en los pacientes con hemofilia. Comprende la administración periódica (diaria o varias veces por semana) de dosis variables de factor VIII o IX, durante un periodo de semanas hasta años, en un esfuerzo por hacer que el sistema inmune tolere el factor VIII o IX; es decir, acondicionar al sistema inmune para que vuelva a recuperar la respuesta terapéutica al factor de coagulación carente. Es eficaz en 70 a 85 % de los casos con inhibidores del factor VIII y un 30 % en caso de presencia de inhibidores del factor IX. La ITI es exitosa cuando hay ausencia de anticuerpos residuales (título de Bethesda negativo es aquel menor de 0,6 UB) y un retorno a la farmacocinética normal del factor (recuperación incremental y vida media) (2).

**INHIBIDOR:** Tipo de anticuerpo (IgG) desarrollado por personas con hemofilia A o B dirigidos contra el factor VIII o IX, después de la administración del tratamiento para reemplazar el factor carente. Este anticuerpo neutraliza o inhibe al factor VIII o IX exógeno y su capacidad para controlar una hemorragia. Puede ser identificado con la prueba de rutina en sangre llamada ensayo de Bethesda para inhibidores o sospecharse cuando no hay control de la hemorragia en respuesta al tratamiento con los concentrados de factor VIII o IX. La presencia de 1 UB de inhibidor es la cantidad de anticuerpo que neutraliza 0,5 UI de factor VIII o IX en 1ml de plasma. La presencia de inhibidores incrementa la mortalidad relacionada con la enfermedad porque el paciente no responde de igual forma a la terapia estándar (3) (4).

**INHIBIDOR DE BAJA RESPUESTA:** Un paciente es inhibidor de baja respuesta cuando su nivel se mantiene en < 5UB/ml (1). Algunos de estos pacientes pueden tener niveles transitorios de inhibidores de baja respuesta, otros pueden progresar a inhibidores de alta respuesta.

**INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA:** Un paciente es inhibidor de alta respuesta cuando su nivel es  $\geq$  5UB/ml, y es más frecuente que tiendan a ser persistentes. (1).

**PORTADORA OBLIGADA:** Se define como cualquiera de los siguientes: 1. Paciente femenina hija de un varón con hemofilia. 2. Madre de un varón con hemofilia, y que tengan por lo menos, otro familiar con hemofilia. 3. Madre de un varón con hemofilia y que tenga un familiar que sea portador conocido del gen de la hemofilia y 4. madre de dos o más varones con hemofilia (1).

**PROFILAXIS PRIMARIA:** Tratamiento regular y continuo con concentrados de factor deficiente que se inicia en ausencia de la enfermedad articular osteocondral documentada, antes del segundo sangrado articular y antes de los tres años de edad (2).

**PROFILAXIS SECUNDARIA:** Tratamiento regular y continuo con concentrados de factor deficiente que comienza después de dos episodios de hemorragia articular y antes del inicio de la enfermedad articular documentada por examen físico e imágenes diagnósticas (2).

**PROFILAXIS Terciaria:** Tratamiento regular y continuo con concentrados de factor deficiente que inicia después de la aparición de la enfermedad articular documentada por examen físico e imágenes diagnósticas, el objetivo es evitar la progresión del daño (1) (2).

**PROFILAXIS INTERMITENTE:** Tratamiento para prevenir las hemorragias por periodos que no exceden las 45 semanas en el año. Un buen ejemplo puede ser antes y después de una cirugía o una hemorragia grave en personas sin hemofilia severa (2).

**PROFILAXIS A CORTO PLAZO:** Tratamiento durante 4 a 8 semanas que se usa en los pacientes con hemorragias reiteradas, particularmente en las articulaciones diana, y su objetivo es interrumpir el ciclo hemorrágico (2).

**PSEUDOTUMOR:** Para este documento, es la condición inherente a la hemofilia, que surge como resultado del tratamiento inadecuado de una hemorragia en tejido blando, generalmente de un músculo adyacente al hueso, el cual podría verse afectado de manera secundaria, provocando presión sobre las estructuras neurovasculares, puede ocasionar fracturas patológicas y fístulas en la piel que lo recubre (1).

**REGISTRO:** Hace referencia a cada una de las filas de la base de captura de datos reportada.

**SANGRADO ARTICULAR:** Hace referencia a todos los sangrados en cualquier articulación ocurridos de forma espontánea o traumática durante el periodo.

**SANGRADO GENERAL:** Hace referencia a todos los sangrados ya sean articulares o en otras localizaciones, espontáneos o traumáticos, ocurridos durante el periodo.

**TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA HEMOFILIA:** Es la estrategia del tratamiento que busca como objetivos la prevención de hemorragias y daño articular, tratamiento inmediato para los episodios hemorrágicos, manejo de complicaciones como el daño articular, seguimiento y manejo del desarrollo de inhibidores, seguimiento e identificación de infecciones virales (algunas pueden ser transmitidas por productos sanguíneos), y la atención psicosocial de la persona con diagnóstico de la hemofilia y su familia, con promoción de la autoestima y autogestión de los individuos (2).

**TRATAMIENTO A DEMANDA:** Es la aplicación del concentrado del factor deficiente cuando hay evidencia clínica de sangrado (2).

**TRATAMIENTO PROFILÁCTICO:** Es el tratamiento regular con concentrado del factor deficiente que se administra a fin de prevenir los episodios hemorrágicos. El objetivo de esta terapia es prevenir las hemorragias y especialmente la destrucción de las articulaciones, y así preservar la función músculo esquelética (2).

**TASA DE SANGRADO GENERAL EN LOS PACIENTES EN PROFILAXIS:** Es uno de los desenlaces clínicos de medida de efectividad del tratamiento profiláctico, ya sea desde la perspectiva de dosificación del medicamento en sí, como desde la perspectiva de la adherencia del paciente a su esquema de tratamiento. También es una de las medidas de desenlace que permite a los clínicos y tomadores de decisiones evaluar la efectividad del esquema y del programa en el que se atiende al paciente (4).

**TASA DE SANGRADO ARTICULAR EN LOS PACIENTES EN PROFILAXIS:** Es uno de los desenlaces clínicos de medida de efectividad del tratamiento profiláctico, ya sea desde la perspectiva de dosificación del medicamento en sí como desde la perspectiva de la adherencia de los pacientes a su esquema de tratamiento, permite a los clínicos y tomadores de decisiones evaluar la efectividad del esquema y del programa en el que se atiende al paciente (4).





## PRESENTACIÓN

La cuenta de Alto Costo (CAC), en cumplimiento de las actividades misionales asignadas, ha realizado durante su gestión varios talleres de gestión del riesgo que han tenido como tema principal el diagnóstico y el tratamiento adecuados de la hemofilia y los trastornos de la coagulación que se presentan con mayor frecuencia en Colombia.

Es importante resaltar la complejidad con la que los diferentes equipos de salud deben afrontarse para hacer un adecuado diagnóstico y seguimiento a dichas enfermedades. Por esta razón la CAC, con el apoyo de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP), ha realizado las presentes herramientas técnicas para el diagnóstico y el tratamiento de la hemofilia, en las cuales de una forma sencilla y esquemática se suministra información clave frente al proceso de abordaje diagnóstico desde el punto de vista clínico y paraclínico. Lo anterior con el fin de establecer un diagnóstico adecuado y oportuno que permita generar un plan de manejo terapéutico que responda a las necesidades de cada persona.

Adicionalmente se genera otra herramienta en donde se presentan las opciones terapéuticas disponibles en Colombia, de manera tal que los prestadores que lideran el seguimiento de las personas con esta enfermedad puedan identificar la importancia de los esquemas allí descritos, la dosis y la frecuencia de administración recomendada, junto con las referencias bibliográficas necesarias en caso de querer ampliar respecto a alguno de los temas descritos y la información reportada a la CAC relacionada con los esquemas de tratamiento.

Es de vital importancia que estas herramientas técnicas junto con las actividades promovidas y realizadas por la CAC en diferentes espacios, se puedan articular con la gestión de los diferentes actores, de manera que se logre impactar positivamente en los resultados en salud de la población.



## 1. Diagnóstico

El diagnóstico preciso de la hemofilia es clave para la elaboración de un plan de tratamiento acorde a las necesidades de los pacientes. Por lo tanto, debe considerarse la presencia de esta enfermedad si el paciente presenta los siguientes antecedentes:

- Propensión a la aparición de hematomas durante la infancia.
- Hemorragias “espontáneas” (sin razón aparente o conocida), en especial en las articulaciones, músculos y tejidos blandos.
- Hemorragia excesiva luego de un traumatismo o una cirugía.
- Antecedentes familiares de hemorragias.

### Manifestaciones hemorrágicas

Desde el punto de vista clínico, el fenotipo de la hemofilia se caracteriza por la tendencia a las hemorragias, las cuales generalmente se presentan desde que los pacientes empiezan a caminar o a correr.

La mayoría de las hemorragias son internas, afectando principalmente las articulaciones o los músculos, las cuales en algunas ocasiones pueden poner en riesgo la vida y requieren de un tratamiento inmediato (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Localización de las hemorragias en los pacientes con hemofilia (5).

Graves	Ponen en riesgo la vida
*Articulaciones (hemartrosis).	*Intracraneal.
*Músculos, en especial en los compartimientos profundos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo).	*Cuello /garganta.
*Mucosas de la boca, encías, nariz y tracto génito urinario.	*Gastrointestinal.

**Tabla 2.** Incidencia aproximada de las hemorragias según su localización (5).

Hemartrosis 70 a 80%	
Más frecuente en las articulaciones en bisagra: tobillos, rodillas y codos. Menos frecuente en las articulaciones esféricas: hombros, muñecas y cadera.	
Otras hemorragias importantes 5 a 10%	Músculos 10 a 20%
Sistema nervioso central < 5%	

La gravedad de las hemorragias está determinada por el nivel del factor de coagulación, tal como se puede evidenciar en la tabla 3.



**Tabla 3.** Relación entre la gravedad de las hemorragias y el nivel del factor de coagulación (5)

Gravedad	Nivel del factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Leve	5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o 5 a < 40% del valor normal.	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.
Moderada	1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) o 1 a 5% del valor normal.	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Severa	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) o < 1% del valor normal.	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.

Fuente: Srivastava A. Brewer A. Mauser-Bunschoten E. Key N. Kitchen S. Llinás A. Ludlam C. Mahlangu J. Mulder K. Poon M. Street A. Guías para el tratamiento de la hemofilia, segunda edición. Federación Mundial de Hemofilia. Blackwell Publishing Ltd., 2012.

Se puede sospechar hemofilia en cualquier hombre con sangrados, si bien una historia familiar positiva es de apoyo, una historia familiar negativa no se puede usar como evidencia contra el diagnóstico, ya que muchos casos ocurren a partir de mutaciones espontáneas.

La evaluación diagnóstica en los casos de sospecha de hemofilia generalmente comienza con una revisión exhaustiva de los antecedentes personales de hemorragia y los antecedentes familiares del paciente. Luego se realizan pruebas de detección y el diagnóstico se confirma con una (s) medición (es) específica (s) de actividad del factor de coagulación y / o pruebas genéticas.

### Síntomas

Hay que determinar los síntomas previos de la hemorragia al momento de la evaluación con el fin de establecer su gravedad: para los recién nacidos y los niños, esto incluye el método de parto, la duración de la segunda etapa del parto, el uso de fórceps o extracción al vacío, y cualquier sangrado con parto y / o separación del cordón umbilical, los hematomas y / o hemorragias con procedimientos (p. ej., inmunizaciones, circuncisión) y traumatismos menores, así como el sangrado espontáneo también son importantes a la hora de definir el diagnóstico (6).

Se debe preguntar a los adultos sobre todos los posibles desafíos hemostáticos, incluidos la menarquia, los ciclos menstruales, las extracciones dentales, los traumatismos y las intervenciones quirúrgicas.

### Historial familiar

Los pacientes deben tener un historial familiar completo que incluya las hemorragias y las evaluaciones previas de los miembros de la familia para detectar la hemofilia y otros trastornos hemorrágicos. Vale la pena verificar que se realizó la prueba correcta, ya que se han producido errores de prueba ocasionales debido a la transposición o lectura errónea de números romanos (por ejemplo, prueba del factor VII en lugar del factor VIII; prueba del factor XI en lugar del factor IX).

La hemofilia A y B se transmite en un patrón recesivo ligado a X. La transmisión es de portadoras a hijos varones; aproximadamente, la mitad de los hijos varones de una mujer portadora se verán afectados. Las niñas de los varones afectados son portadores obligados. La transmisión de padre a hijo no ocurre.

En una familia, los hombres que heredan la mutación familiar tendrán aproximadamente el mismo grado de deficiencia de factor y una gravedad similar de la enfermedad porque comparten el mismo defecto genético.

Como se señaló anteriormente, una gran proporción de las personas afectadas tienen antecedentes familiares negativos, los cuales no se pueden utilizar para excluir la posibilidad de hemofilia. Una historia





familiar negativa generalmente se explica por una mutación de la hemofilia de Novo en la madre. Con menor frecuencia, la historia familiar puede ser negativa debido a muertes neonatales o al paso del rasgo a través de una sucesión de portadoras (es decir, un árbol genealógico que carece de hombres evaluables); o el historial familiar puede ser desconocido debido a la falta de información médica disponible (p. ej., niño adoptado, mala comunicación) (6).

### Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son similares para la mayoría de los pacientes con hemofilia. Estas incluyen tamizajes de detección de la hemostasia, incluido el tiempo de protrombina (PT), el tiempo de trombo-plastina parcial activada (aPTT) y el recuento de plaquetas. Los estudios de mezcla para el ensayo de aPTT se realizan si el aPTT se prolonga. Si los estudios de mezcla muestran corrección consistente con una deficiencia de factor en lugar de un inhibidor, se miden los niveles de actividad de factor. Una excepción es el diagnóstico en un recién nacido masculino con antecedentes familiares positivos, en el que los niveles de factor a menudo se miden directamente en la sangre del cordón umbilical.

En los pacientes con deficiencia de factor VIII, es importante excluir la enfermedad de von Willebrand (EvW) mediante la prueba de antígeno del factor von Willebrand (FvW) (FvW: Ag), la cual se analiza por separado. Además, los exámenes genéticos a menudo se realizan para identificar la presencia de una mutación específica. A diferencia de los pacientes con sospecha de hemofilia, las presuntas mujeres portadoras deben someterse a pruebas genéticas consideradas como evaluación de primera línea, con medición de los niveles de factores en los portadores identificados (6). Es importante tener en cuenta que un valor normal del factor en una persona o posible portadora no descarta la condición de portadora.

### Pruebas de tamizaje

Las pruebas de detección de hemostasia, que incluyen PT, aPTT y recuento de plaquetas, son apropiadas para todos los pacientes con sospecha de hemofilia. En la hemofilia, el PT y el recuento de plaquetas son normales y el aPTT se prolonga en la enfermedad moderada y grave. Los pacientes con hemofilia leve pueden tener un aPTT normal porque el aPTT puede ser normal con niveles de factor superiores al 15 por ciento, dependiendo de la sensibilidad del ensayo de aPTT utilizado. Por lo tanto, mientras que un aPTT prolongado es compatible con la hemofilia, un aPTT normal no excluye la posibilidad de hemofilia leve, especialmente en la hemofilia B (deficiencia del factor IX). Por lo tanto, el análisis factorial específico se realiza independientemente del resultado aPTT.

Si el aPTT se prolonga, se realizan estudios de mezcla para determinar si el paciente tiene una deficiencia de factor o un inhibidor. Las personas con un aPTT prolongado aislado que se corrige en los estudios de mezcla, y aquellos con un recuento normal de PT, aPTT y plaquetas que tienen una historia clínica compatible con hemofilia o una historia familiar conocida de hemofilia, deben medírseles los niveles de actividad del factor (6).



### Niveles de actividad del factor

Los niveles de actividad de factores (también llamados niveles de factores) deben medirse en las siguientes configuraciones:

- Pacientes masculinos con antecedentes familiares conocidos de hemofilia.
- En los pacientes con un aPTT prolongado, los niveles de factores son importantes para el manejo porque ayudan a predecir el riesgo de sangrado y la probabilidad de desarrollo de inhibidores.
- Si se sabe que los antecedentes familiares son precisos, los hombres afectados tienen una enfermedad grave y el aPTT del paciente es normal, la hemofilia es extremadamente improbable; en tales casos, los niveles de actividad de los factores pueden ser útiles para la confirmación.
- Los pacientes sin un defecto familiar conocido de quienes se sospecha que tienen hemofilia según la historia clínica o un aPTT prolongado que se corrige en los estudios de mezcla.
- Las mujeres identificadas como portadoras mediante pruebas genéticas o aquellas que potencialmente pueden ser portadoras, para quienes las pruebas genéticas no están disponibles.
- Los niveles de actividad del factor se miden para el factor relevante (es decir, factor VIII, IX o XI) si se conoce el defecto familiar y para todos estos factores en los casos nuevos.

El nivel de actividad del factor generalmente se mide en un ensayo basado en aPTT (es decir, un ensayo funcional). Los rangos normales de actividad se determinan a partir del plasma de referencia. Generalmente, se considera que el rango normal es de aproximadamente 55 a 150% del valor normal; este rango también puede depender del laboratorio que realiza las pruebas y de la edad del paciente.

Un nivel de actividad del factor del 100% corresponde a 1 UI / ml. Los ensayos cromogénicos, en los que la lectura se basa en la liberación de un producto coloreado, se utilizan cada vez más; estos ensayos tienen menos variabilidad y miden la actividad del factor específico en lugar de la cascada de coagulación completa.

Algunas pruebas se realizan como ensayos automatizados de una etapa que comparan el tiempo de coagulación del plasma del paciente con los plasmas de referencia (normales y deficientes en factor), utilizando dilución en serie para determinar el nivel de actividad del factor. Con menos frecuencia, se utiliza un ensayo basado en aPTT de dos etapas; en la primera, el plasma del paciente se agota de algunos factores (II, VII, IX y X), y luego se agregan factores que permiten que la coagulación progrese a la formación del factor Xa, pero no más. En la segunda etapa, se agrega plasma normal para permitir que la coagulación progrese a la formación de coágulos. El tiempo de coagulación se puede medir mediante la liberación de un producto final cromogénico o por densidad óptica. Los métodos en dos etapas son más difíciles de realizar, pero están menos sujetos a otras variables (por ejemplo, la variación en los niveles de otros factores de coagulación o la presencia de un anticoagulante lúpico).

Los ensayos en dos etapas y cromogénicos son más sensibles para identificar la hemofilia leve. También, se han desarrollado ensayos altamente específicos que utilizan métodos inmunoradiométricos y técnicas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) (6).

Es importante destacar que algunas formas de la enfermedad de von Willebrand (EvW; tipo 2N o 3) han disminuido los niveles de actividad del factor VIII, porque el factor von Willebrand (FvW) estabiliza



el factor VIII circulante. Todos los pacientes con niveles reducidos de actividad del factor VIII deben someterse a pruebas de antígeno FvW (VWF: Ag) para eliminar la posibilidad de EvW tipo 3.

Las condiciones que pueden interferir con las pruebas de actividad de factores incluyen las siguientes:

- El factor VIII es un reactivo de fase aguda, por lo tanto, un paciente con hemofilia leve y una enfermedad o estrés intercurrente puede tener una elevación transitoria del nivel de factor VIII. Si se sospecha hemofilia leve, el nivel del factor VIII puede repetirse después de que la enfermedad intercurrente se resuelva o para verificar el nivel obtenido.
- Los recién nacidos sanos tienen niveles más bajos de factor IX porque la síntesis de factores dependientes de la vitamina K (p. ej., II, VII, IX, X) requieren del sistema de gamma carboxilasa, que no madura completamente hasta más tarde en la infancia.
- Un anticoagulante lúpico puede interferir con la coagulación *in vitro*, medida por la densidad óptica. Esto puede abordarse utilizando dilución en serie o sustratos colorimétricos. El tiempo diluido de veneno de víbora de Russell (dRVVT) también es útil en el establecimiento de un anticoagulante lúpico que causa un aPTT prolongado basal. En estos casos es común la disminución de un factor de la coagulación relacionado con la vía intrínseca.
- Los inhibidores de factores pueden causar el agotamiento de un factor específico; la distinción de un inhibidor adquirido de una deficiencia hereditaria debido a la mutación del factor se realiza con un ensayo de inhibidor. Esto generalmente se aplica a los adultos en un entorno clínico apropiado, como malignidad, enfermedad reumatológica o posparto.

### Pruebas genéticas

Las pruebas genéticas (también llamadas pruebas moleculares) son apropiadas en la mayoría de los pacientes. Esta información ayuda a predecir el riesgo de formación de inhibidores en el paciente y facilita la identificación del portador en miembros femeninos de la familia. Las pruebas genéticas específicas realizadas (p. ej., las pruebas de mutaciones o inversiones específicas, frente a secuenciación genética completa) difieren según el laboratorio individual y tiene en cuenta la gravedad de la hemofilia y el gen afectado (es decir, factor VIII o factor IX). En Colombia, representa una ventana de oportunidad en el diagnóstico y el manejo oportuno de las complicaciones.

### Criterios de diagnóstico

- Hemofilia A: el diagnóstico de la hemofilia A (deficiencia hereditaria del factor VIII [F8]) requiere la confirmación de un nivel de actividad del factor VIII por debajo del 40% de lo normal (por debajo de 0,40 unidades internacionales [UI] / ml) o, en algunas circunstancias, donde el nivel de actividad del factor VIII es  $\geq 40\%$ , una mutación del gen del factor VIII patógeno. También, se debe documentar un antígeno FvW normal (VWF: Ag) para eliminar la posibilidad de EvW tipo 3.
- Hemofilia B: el diagnóstico de hemofilia B (deficiencia hereditaria del factor IX [F9]) requiere la confirmación de un nivel de actividad del factor IX por debajo del 40% de lo normal o, en algunas circunstancias donde el nivel de actividad del factor IX es  $\geq 40\%$ , una mutación patógena del gen del factor IX. Los recién nacidos tienen un rango normal más bajo de actividad del factor IX, el cual debe usarse como referencia al evaluar los niveles de factores en los recién nacidos.



- Portador de hemofilia: el diagnóstico del estado del portador de hemofilia requiere la identificación de una mutación genética de la hemofilia. Los niveles de factores son importantes para el manejo de los portadores, pero no son óptimos para determinar o eliminar el diagnóstico de un portador de hemofilia.

## 2. Agentes hemostáticos

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH), recomienda enfáticamente para el tratamiento de la esta enfermedad y de los otros trastornos hereditarios de la coagulación, el uso de concentrados derivados de plasma sometidos a procesos de inactivación o concentrados recombinantes a cambio de crioprecipitados o plasma fresco congelado.

Actualmente, los concentrados derivados de plasma elaborados que están ajustados a los estándares de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) cuentan con un registro de seguridad ejemplar respecto a los virus de envoltura lipídica como el VIH y el VHC. Dicha seguridad se obtiene a partir de prácticas de la mejor selección de donantes (exclusión de donantes en situación de riesgo), mejores pruebas de rastreo de las donaciones (incluye prueba de amplificación de ácido nucleico), tipo y cantidad de etapas de inactivación o eliminación viral incorporadas al proceso de fabricación. Sin embargo, existe el riesgo de contraer enfermedades provocadas por priones debido a la carencia actual de una prueba de rastreo confiable para detectar la enfermedad de la variante de Creutzfeldt-Jakob (eCJv) al igual que de los pasos de fabricación establecidos para la inactivación de este prion, para contrarrestarlo se está excluyendo el plasma de todos los donantes que se consideren en riesgo.

El grado de pureza de los concentrados disponibles en el mercado varía considerablemente. Los productos de pureza elevada tienen bajos rendimientos de fabricación, por lo tanto, son más costosos; mientras que los de menor pureza pueden provocar reacciones alérgicas. Para los pacientes que desarrollan este tipo de reacciones a repetición ante un producto específico se debe administrar un antihistamínico inmediatamente posterior a la infusión o utilizar un concentrado de mayor pureza.

Respecto al tratamiento de la hemofilia B, se recomienda utilizar un producto que contenga solamente FIX a cambio de los concentrados de complejos de protrombina, los cuales contienen otros factores como el II, VII y X, los cuales podrían activarse durante el proceso de fabricación y generar una predisposición al tromboembolismo.

### Concentrados de FVIII

Los concentrados de FVIII son la indicación para el tratamiento de la hemofilia A.

**Presentación:** frasco - ampollas de 250 a 3.000 unidades.

**Posología:** aumento deseado del nivel en UI/dl x kg de peso X 0,5.



#### Observaciones:

- Por cada unidad de FVIII por kilogramo de peso que se infunda por vía endovenosa, el nivel plasmático se elevará aproximadamente 2 UI/dl.
- La vida media del FVIII es de 8 a 12 horas aproximadamente.
- Se debe medir el nivel del FVIII del paciente 15 minutos después de la infusión con el objetivo de verificar la dosis calculada.
- El FVIII debe infundirse lentamente vía endovenosa, la cual no puede ser superior a 3 cc por minuto y 100 unidades por minuto en los niños pequeños, o de acuerdo con las especificaciones técnicas del producto. Realice la supervisión de la bomba de infusión de manera frecuente.
- Las dosis subsecuentes deberán definirse de acuerdo con la vida media del FVIII y la respuesta clínica del paciente.
- Una vez se haya reconstituido la ampolla del FVIII debe utilizarse completamente, sin embargo, se ha demostrado que muchos productos han permanecido estables por amplios períodos luego de su reconstitución.
- Es posible administrar la infusión de concentrados de FVIII de alta pureza entre 24 y 48 horas, por cuanto a que permanecen estables en soluciones intravenosas durante este tiempo, a temperatura ambiente, con una pérdida de potencia menor al 10%.

#### Concentrados de FIX

Los concentrados de FIX son la indicación para el tratamiento de la hemofilia B.

Estos concentrados son de dos clases:

- **Concentrados de FIX puros**, derivados del plasma o recombinantes.
- **Concentrados de FIX que contienen factor II, VII, IX y X**, también conocidos como concentrados de complejo de protrombina (CCP). Se utiliza en condiciones especiales.

**Presentación:** Ampolleta de 250 a 2.000 unidades.

**Posología: FIX derivado del plasma:** aumento deseado del nivel de UI/dl x kg de peso.

**FIX recombinante: Adultos:** (aumento deseado del nivel de UI/dl x kg de peso) / 0,8

**Niños menores de 15 años:** (aumento deseado del nivel de UI/dl x kg de peso) / 0,7

#### Observaciones:

- Se prefiere el uso de FIX puros para la hemofilia B en vez de CCP, en los siguientes casos: cirugías, enfermedad hepática, terapia prolongada con altas dosis, trombosis previa o tendencia trombótica conocida, uso de concomitante que tienen potencial trombogénico, como los agentes antifibrinolíticos.
- Los productos de FIX puros se encuentran libres de riesgos de provocar trombosis o coagulación intravascular diseminada (CID), la cual podría ocurrir con el uso de altas dosis de CCP.
- Ante la ausencia de un inhibidor, cada unidad de FIX por kg de peso que se infunda vía endovenosa, el nivel plasmático del FIX se elevará 1 UI/dl.



- La vida media es de 18 a 24 horas aproximadamente.
- Se debe medir el nivel del FIX del paciente 15 minutos después de llevarse a cabo la infusión, con el objetivo de verificar las dosis calculadas.
- El FIX recombinante posee una menor respuesta que los productos derivados del plasma, por cada unidad de FIX por kg de peso infundido, los niveles del FIX se elevarán 0,8 UI/dl en los adultos y 0,7 UI/dl en los niños menores de 15 años.
- Los concentrados de FIX deben infundirse lentamente vía endovenosa, a una velocidad no mayor a 3 cc por minuto en los adultos y 100 unidades por minuto en los niños pequeños, o de acuerdo con las especificaciones técnicas del producto. Si se considera la utilización de CCP, éstos deberán infundirse a la mitad de esta velocidad. Para conocer las indicaciones, consulte el inserto del producto.
- Los concentrados de FIX purificados también pueden administrarse por infusión continua.
- En caso de aparecer reacciones alérgicas luego de la infusión de FIX en los pacientes con inhibidores anti-FIX, puede ser necesaria la aplicación de hidrocortisona previa a las infusiones. Se recomienda cambiar la marca del concentrado de factor de coagulación para reducir los síntomas.
- Para el caso de los factores de coagulación FVIII y FIX su vida media es de aproximadamente 8-12 horas y 18 horas, respectivamente. La disponibilidad de concentrados de acción más prolongada reduce el número de infusiones necesarias para tratar los episodios de hemorragias agudas y extender el tiempo entre infusiones profilácticas, permitiendo así el uso de regímenes terapéuticos más convenientes que pueden mejorar la adherencia. Los avances recientes en el tratamiento de la hemofilia se han centrado en la vinculación del FVIII y FIX recombinantes (rFVIII y rFIX) a diversas moléculas diseñadas para prolongar la residencia intravascular de la molécula. Las estrategias actuales empleadas para extender la vida media de la proteína terapéutica son: la unión con la región de fragmento cristalizable (Fc) de anticuerpos humanos, la unión al polietilenglicol (PEG) de varios tamaños (PEGilación) y a la albúmina recombinante.

### Factores unidos a Fc

Una sola molécula de rFIX o de rFVIII con dominio B suprimido se fusiona de forma covalente y directamente sin enlazadores a la Fc dimérica de IgG1. La molécula se expresa en células HEK-293H, una línea celular humana (riñón embrionario) en un medio libre de suero. La Fc prolonga la residencia intravascular y, por lo tanto, la acción biológica de los factores mediante la utilización del proceso de tráfico intracelular de la Fc. La Fc utiliza la vía del organismo mediante el cual las proteínas son endocitadas y la unión al receptor neonatal de Fc impide la degradación proteica y es conducida a la vía de la exocitosis. La unión a la Fc no afecta a la actividad del factor de coagulación, pero le confiere una vida media prolongada al FVIII-Fc (vida media terminal: 19 hs) y al FIX-Fc (media geométrica: 82,1 horas).

### Factores unidos a PEG

La conjugación del PEG con una proteína, generalmente mejora sus propiedades debido a que aumenta su vida media, causa una reducción del reconocimiento de la proteína por el sistema inmune, aumenta su resistencia al ataque proteolítico y su solubilidad y estabilidad. rFVIII GlicoPEGilado (BAX 855 y BAY



94-9027) se encuentra en estudio, logrando la prolongación de la vida media del FVIII en 1,5 veces (alrededor de 18 horas).

### **FIX unido a albúmina**

La albúmina es la proteína más abundante del plasma con una vida media de 20 días. La fusión a la albúmina prolonga la vida media del fármaco a través del procesamiento/tráfico intracelular, así como con la disminución del aclaramiento renal de moléculas grandes. El rFIX:albúmina (CLS 654) se produce en las células del ovario del hámster chino con la albúmina vinculada al C-terminal del rFIX. Los niveles de FIX a los 7 días después de una sola dosis de 25 UI/ kg fueron de 7,41% y de una dosis de 50 UI/kg, de 13,41%, en los estudios fase III.

### **Otros productos de plasma**

Respecto a la utilización de otros productos de plasma, la Federación Mundial de Hemofilia respalda el uso de los concentrados de factor de coagulación en vez del crioprecipitado o plasma fresco congelado (PFC), pero así mismo, reconoce que estos últimos son la única opción de tratamiento disponible o asequible en muchos países.

En vista de lo anterior, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- El crioprecipitado y el PFC no se someten a procesos de inactivación viral (calor o tratamiento con solvente o detergente), lo cual incrementa el riesgo de transmisión de patógenos virales. Por tanto, para contrarrestar dicho riesgo se recomienda: poner en cuarentena el plasma hasta que donante haya sido sometido al análisis o se haya vuelto a evaluar respecto a VIH, hepatitis C y HBsAg, lo cual se dificulta en los países con tasa de donantes recurrentes baja; realizar la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAT) para la detección de virus principalmente para los crioprecipitados.
- Las reacciones alérgicas son frecuentes después de la infusión de crioprecipitados.

### **Plasma fresco congelado (PFC)**

Este producto se emplea en ocasiones para el manejo de las deficiencias de factores de coagulación. Si bien, en el caso de la hemofilia A es preferible utilizar crioprecipitado, para la hemofilia B puede utilizarse el PFC y el plasma desprovisto de crioprecipitado, los cuales contienen FIX, teniendo en cuenta las precauciones de seguridad y de calidad mencionadas anteriormente.

Es posible aplicar algunos tipos de tratamiento virucida a las unidades de PFC no tratadas, sin embargo, los mismos pueden ocasionar ciertos efectos sobre los factores de coagulación, tal como se ha demostrado durante el procesamiento a gran escala de pools de plasma sometidos a tratamiento con solvente /detergente se reduce la proporción de los multímeros de FvW de mayor tamaño.

**Presentación:** un ml de plasma fresco congelado contiene 1 unidad de actividad de factor.

Con utilización exclusiva de PFC es difícil alcanzar niveles FVIII superiores a 30 UI/ml y niveles superiores a 23 UI/ml de FIX.

**Posología:** dosis inicial aceptable 15 a 20 ml/kg.



## Crioprecipitado

Este producto se obtiene a partir del descongelamiento lento del PFC a una temperatura de 4°C durante 10 a 24 horas, y su aspecto corresponde a un precipitado soluble que posteriormente se separa por centrifugación.

Este crioprecipitado contiene: FVIII (entre 3 y 5 UI/ml), FvW, fibrinógeno y FXIII. Su sobrenadante se denomina plasma desprovisto de crioprecipitado y contiene otros factores de coagulación: FVII, IX y XI.

No se recomienda su uso para el tratamiento de trastornos congénitos de la coagulación y su uso se justifica solamente cuando no se encuentran disponibles los concentrados de factor de coagulación.

La fabricación de los concentrados de crioprecipitado con inactivación viral a escala pequeña no ha evidenciado ventajas respecto a su seguridad vírica general o costo-beneficio respecto a los pools de concentrados de fabricación convencional a gran escala.

**Posología:** Una bolsa de crioprecipitado que ha sido elaborada a partir de una unidad PFC (200 a 250 ml) puede contener entre 70 y 80 unidades de FVIII en un volumen de 30 a 40 ml.

## Otras opciones farmacológicas

**Tabla 4.** Otras opciones farmacológicas para el manejo de la hemofilia (5).

Medicamento	Desmopresina (DDAVP)	Ácido tranexámico	Ácido épsilon aminocaproico
Indicaciones	Casos de hemofilia A leve o moderada.	Para controlar las hemorragias en la superficie de la piel y las mucosas (por ejemplo, hemorragias orales, epistaxis, menorragia).	
	Tratamiento o prevención de hemorragias en las mujeres portadoras de hemofilia.	Útil para controlar hemorragias orales relacionadas con la erupción o la exfoliación dentaria en el contexto de las cirugías dentales.	Es mucho menos utilizado, tiene vida media menor, menos potente y mayor toxicidad.
	Puede utilizarse con seguridad durante el parto y el post-parto en un embarazo sin complicaciones adicionales.	Durante la exodoncia se recomienda utilizarse por 7 días para evitar las hemorragias postquirúrgicas, iniciando desde la noche anterior.	
	En los trastornos hemostáticos incluyendo algunos trastornos plaquetarios congénitos es útil para controlar hemorragias y reducir el tiempo de sangría.		





Tabla 4. Otras opciones farmacológicas para el manejo de la hemofilia (5) (continuación)

Medicamento	Desmopresina (DDAVP)	Ácido tranexámico	Ácido épsilon aminocaproico
Contraindicaciones	<p>No debe utilizarse en los casos de preeclampsia y eclampsia en vista de sus niveles elevados de FvW.</p> <p>No debe utilizarse en los niños menores de 2 años con riesgo específico de convulsionar como consecuencia de edema cerebral ocasionado por la retención de líquidos.</p>	<p>No se debe utilizar para el tratamiento de la hematuria por cuanto a que puede impedir la disolución de coágulos en los uréteres, generando con ello una uropatía obstructiva y la potencial pérdida permanente de la función renal.</p>	
Presentación	<p>4 mcg/ml para uso intravenoso; 15 mg /ml para uso intravenoso y subcutáneo; 150 mg por dosis medida en aerosol nasal.</p>	<p>Tabletas 500 mg.</p> <p>Ampollas 100mg/ml</p> <p>Enjague bucal 50mg/ml</p> <p>Jarabe (7)</p>	<p>Tabletas</p> <p>Ampollas</p> <p>Jarabe 250 mg/ml</p>



Tabla 4. Otras opciones farmacológicas para el manejo de la hemofilia (5) (continuación)

Medicamento	Desmopresina (DDAVP)	Ácido tranexámico	Ácido épsilon aminocaproico
	Puede esperarse que una dosis única de 0,3 µg/kg de peso corporal, administrada por vía intravenosa o subcutánea, incremente el nivel de FVIII entre tres y seis veces.	Para las indicaciones aprobadas la dosis recomendada en ficha técnica es de aproximadamente de 20 mg/kg/día. Sin embargo, los datos sobre la eficacia, posología y seguridad son limitados. En general, estos rangos de dosis varían según la vía de administración: -Oral: 15-25 mg/kg/dosis cada 6-8 horas -Intravenosa: 10-15 mg/kg/dosis cada 6-8 horas (7)	
	Para administración IV, se debe diluir en por lo menos 50 a 100 cc de solución salina fisiológica, e infundir lentamente durante 20 a 30 minutos.	Las dosis utilizadas son (8):	
Dosis	Para administración aerosol nasal, adulto dosis única medida de 1,5 mg/ml en cada fosa nasal. Peso < 40 kg bastará una dosis única en una fosa nasal. La administración intranasal puede ser menos eficaz que la vía subcutánea.	Oral:	Vía oral o endovenosa: cada 4 a 6 horas hasta máximo 24 g/día en adultos.
		Adultos: 1 a 1,5 gramos 2 a 3 veces día	
		Niños: ≥ 1año: 20mg/kg /día dividido en 2 a 3 dosis	
		Endovenosa:	
		Adultos: 500mg a 1gramos 2 a 3 veces día	
		Niños: ≥ 1año: 20mg/kg /día dividido en 2 a 3 dosis	
		Vía oral: 1 tableta 3 a 4 veces por día.	
		Vía endovenosa: entre 2 y 3 veces por día.	
Dosis		Si no está disponible la presentación en jarabe, se puede triturar una tableta y disolverla en agua limpia para uso tópico en lesiones hemorrágicas de las mucosas.	Vía oral o endovenosa: cada 4 a 6 horas hasta máximo 24 g/día en adultos.
		Puede administrarse solo o junto a dosis estándar de concentrados de coagulación.	



Medicamento	Desmopresina (DDAVP)	Ácido tranexámico	Ácido épsilon aminocaproico
Efectos adversos	Su uso reiterado a intervalos cortos durante varios días puede generar taquifilaxia. Podrían necesitarse concentrados de factor para alcanzar niveles de factor más elevados durante un período prolongado.	En raras ocasiones pueden presentarse trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea), usualmente desaparecen si se reduce la dosis. La infusión rápida podría provocar mareos o hipotensión.	Malestar gastrointestinal, el cual mejora al disminuir la dosis.
Efectos adversos	Su infusión rápida puede generar taquicardia, rubor, temblor y malestar estomacal. Dada su acción antidiurética puede ocasionar retención de líquidos e hiponatremia. Se han informado casos de trombosis luego de su infusión.		Miopatía es un efecto adverso poco común, ocurre luego de la administración de altas dosis durante varias semanas. Esta miopatía es dolorosa y está relacionada con los niveles elevados de creatinina kinasa y mioglobulinuria. Su recuperación se da una vez cesa el tratamiento con este medicamento.
Precauciones	Se debe medir la osmolalidad del plasma o la concentración de sodio durante la administración repetida. Debe emplearse con precaución en los niños pequeños y en los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares o con riesgo de padecerlas.	Dado que su excreción es renal, en los pacientes con disfunción renal se debe disminuir la dosis con el fin de evitar la toxicidad. No se debe administrar en los pacientes con deficiencia de FIX tratados con concentrados de complejo de protrombina porque se incrementa el riesgo de tromboembolismo. Si se requiere el tratamiento conjunto con CCPA, se recomienda dejar pasar 12 horas entre la última dosis de éste y la administración del ácido tranexámico.	



### 3. Tratamiento de la hemofilia

#### Terapia de reemplazo del factor profiláctico

La profilaxis para los pacientes con hemofilia hace referencia al tratamiento con concentrado de factor que se aplica vía endovenosa con el objetivo de prevenir posibles hemorragias, la destrucción de las articulaciones y preservar las funciones músculo esqueléticas. La profilaxis también está indicada en los pacientes con hemorragias a repetición, especialmente en las articulaciones diana, mediante su utilización durante cuatro a ocho semanas para detener el ciclo hemorrágico, combinado con fisioterapia intensiva o sinoviórtesis, lo cual conlleva a retrasar la progresión de la enfermedad articular y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se ha documentado que su utilización es favorable incluso cuando los niveles de factor no logran mantenerse superiores a 1 U/dl.

**Tabla 5.** Definiciones de los protocolos de terapia de reemplazo de factor (5).

Protocolo	Definición
Tratamiento por episodios (“a demanda”)	Tratamiento que se aplica cuando hay evidencia clínica de una hemorragia.
Profilaxis continua	Tratamiento regular y continuo que comienza a aplicarse ante la ausencia de una enfermedad articular osteo-cartilaginosa documentada, determinada mediante un examen físico y/o estudios con imágenes, y antes de que exista evidencia clínica de una segunda hemorragia en alguna articulación grande, a partir de los 3 años
Profilaxis primaria	
Profilaxis secundaria	Tratamiento regular y continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido 2 o más hemorragias en alguna articulación grande y antes del inicio de una enfermedad articular documentado mediante un examen físico y estudios con imágenes.
Profilaxis terciaria	Tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse a continuación del inicio de la enfermedad articular que se ha documentado mediante un examen físico y radiografías simples de las articulaciones afectadas.
Profilaxis intermitente (“periódica”)	Tratamiento que se aplica para prevenir las hemorragias durante períodos que no excedan las 45 semanas por año.

Nota: el término continuo se define como la intención de aplicar un tratamiento durante 52 semanas por año y recibir un mínimo de infusiones con una frecuencia definida a priori, durante por lo menos 45 semanas (85%) del año en consideración.  
Articulaciones grandes hace referencia a tobillos, rodillas, caderas, codos y hombros.

#### Administración y plan de aplicación

En la actualidad existen dos protocolos de profilaxis:

- Protocolo de Malmö: 25 a 40 UI / kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A y 2 veces por semana a los pacientes con hemofilia B.
- Protocolo de Utrecht: 15 a 30 UI / kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A, y 2 veces por semana a los pacientes con hemofilia B.

Se recomienda que el protocolo sea lo más individualizado posible, teniendo en cuenta aspectos como: edad, acceso venoso, fenotipo hemorrágico, actividad y disponibilidad de concentrados de factor de coagulación y farmacocinética. En los niños pequeños, se recomienda como alternativa comenzar la profilaxis una vez por semana e ir incrementándola en relación a las hemorragias y el acceso venoso.



Es aconsejable que la profilaxis se aplique por la mañana para que pueda cubrir las necesidades durante el día.

Todo paciente que vaya a realizar actividades de alto riesgo de lesión debe recibir profilaxis antes de su participación en ellas.

### Terapia en casa

La terapia en casa es una alternativa que puede tenerse en cuenta siempre y cuando sea apropiada y posible. Esta permitirá que el paciente reciba el tratamiento de forma oportuna y óptima, lo que redundará en disminución del dolor, y del tiempo de incapacidad, optimizando con ello su calidad de vida.

Esta terapia se lleva a cabo mediante la utilización de concentrados del factor de coagulación u otros productos liofilizados seguros que se pueden almacenar en una nevera doméstica y reconstituirse fácilmente.

La terapia en casa siempre debe realizarse bajo la supervisión del equipo de atención integral y puede iniciarse una vez los interesados hayan sido capacitados.

En este sentido, la enseñanza a las familias interesadas se enfocará en los aspectos generales de la hemofilia, la información para reconocer una hemorragia y sus complicaciones más comunes, los primeros auxilios, el cálculo de la dosis, la preparación, el almacenamiento y la administración de los concentrados del factor de coagulación, la técnicas de asepsia, la realización de punción venosa (o acceso a catéter central), el registro de información de las hemorragias (fecha y localización) y su tratamiento (dosis, número del lote del producto utilizado, efectos secundarios), el correcto almacenamiento y la eliminación de agujas así como de elementos cortantes, al igual que el manejo de la sangre. Se sugiere en estos casos, implementar un programa de certificación.

Esta alternativa de terapia puede considerarse para los niños pequeños que cuenten con un acceso venoso adecuado, cuya familia esté interesada y capacitada. En el caso de los niños mayores y de los adolescentes, pueden aprender a realizarse autoinfusiones con la ayuda de su familia.

Para estos casos, los dispositivos de implantación para acceso venoso (Port-A-Cath) pueden facilitar la aplicación de las inyecciones al igual que la administración de la profilaxis en los niños pequeños. Sin embargo, antes de su implantación se deben considerar aspectos tales como los riesgos de la cirugía, las infecciones locales y los riesgos de trombosis, respecto a las ventajas de comenzar un tratamiento de profilaxis intensivo a edad temprana, tal como se había descrito anteriormente.

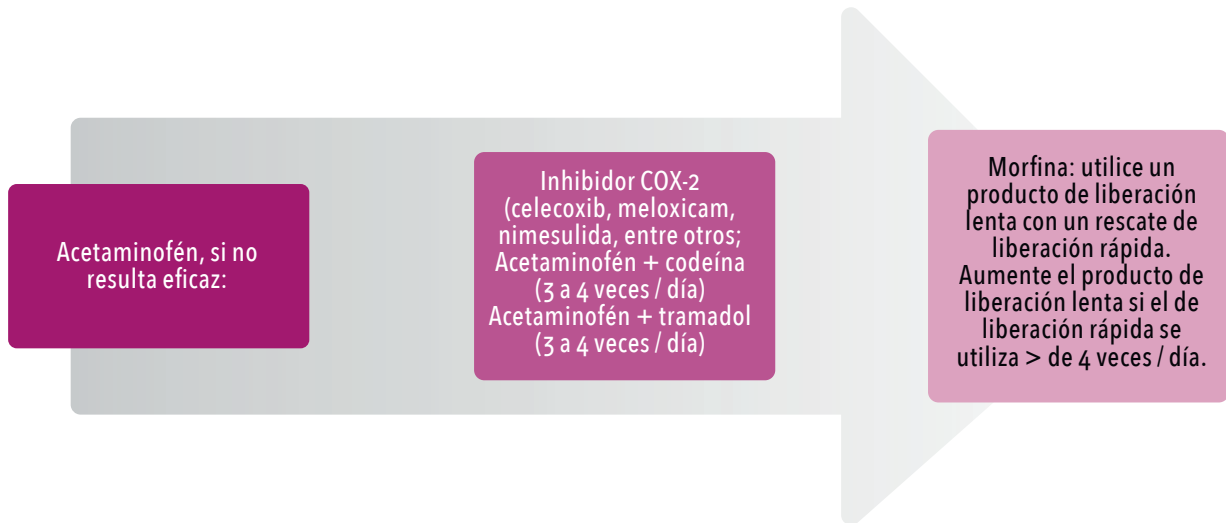
Se recomienda que el acceso venoso permanezca limpio y debe lavarse luego de cada administración por parte de personal entrenado en el manejo de este catéter para prevenir la formación de coagulos e infecciones del mismo.

### Manejo del dolor

Los pacientes con hemofilia generalmente sufren dolores agudos y crónicos, relacionados con el acceso venoso, una hemorragia articular o muscular, durante los periodos postoperatorios, o aquel provocado por artropatía hemofílica crónica. En la figura 4 se presentan las estrategias para el manejo del dolor.



**Figura 1.** Estrategias para el manejo del dolor en los pacientes con hemofilia (5)



Cabe resaltar que, si por alguna razón se suspendieron los medicamentos durante un tiempo, los pacientes que hubieran estado tomando y tolerando drogas narcóticas en altas dosis deberán reiniciar el tratamiento con una dosis menor o bien utilizar un analgésico menos potente, siempre con la supervisión de un médico. Los inhibidores COX-2 deben emplearse con cautela en los pacientes hipertensos y con disfunción renal.

En los casos de dolor originado por hemorragia articular o muscular, además de administrar tan pronto sea posible los concentrados de factor de coagulación, se debe tener en cuenta la utilización de analgésicos, tales como los que fueron descritos anteriormente.

Para el manejo del dolor postoperatorio se debe evitar la vía intramuscular, se aconseja que preferiblemente sea manejado junto con el servicio de anestesia. Inicialmente, puede administrarse morfina y otro analgésico narcótico por vía endovenosa y posteriormente seguir con algún opioide como tramadol, codeína, hidrocodona, entre otros, vía oral. Cuando el dolor empiece a ceder se puede utilizar acetaminofén.

Finalmente, el tratamiento del dolor provocado por la artropatía hemofílica crónica incluye un entrenamiento funcional, adaptaciones y una correcta analgesia. Debe evitarse el uso de AINEs. Si el dolor persiste pese al manejo médico, se recomienda la remisión del paciente al servicio especializado para el manejo del dolor. Si el dolor genera una importante incapacidad, puede recurrirse a cirugía ortopédica.

### Cuidados y tratamientos dentales

Los pacientes con hemofilia deben someterse regularmente a controles dentales desde el inicio de la dentición, con el objetivo de evitar la aparición de enfermedad periodontal y caries, las cuales, a su vez, pueden generar sangrado de las encías.

Cuando los pacientes estén en edades comprendidas entre los 10 y los 14 años, es recomendable la valoración por ortodoncia para evaluar la existencia de problemas de superposición de piezas dentales, los cuales provocarían enfermedades periodontales en caso de no recibir tratamiento.

En relación a los procedimientos quirúrgicos de odontología, el cirujano oral debe incluirse dentro del equipo de hemofilia con el fin de brindar una atención odontológica integral y de calidad, de tal forma,



durante consulta con el hematólogo se podrá elaborar un plan para el manejo de la hemostasis cuando se considera realizar exodoncia u otros procedimientos quirúrgicos que se lleven a cabo en la cavidad oral.

Entre los procedimientos de anestesia local pueden utilizarse infiltraciones intrapapilares e intraligamentarias siempre y cuando el paciente cuente con una cobertura de factor entre el 20 y 40%.

Tenga en cuenta que para el manejo del dolor dental se debe evitar el uso de los AINE y de las aspirinas, a cambio, se puede prescribir acetaminofén cada 6 horas durante 2 o 3 días.

## Tratamiento coadyuvante

Tabla 6. Tratamiento coadyuvante en hemofilia (5)

Primeros auxilios	Fisioterapia / Rehabilitación
La técnica de protección (con entablillado), reposo, hielo, compresión y elevación (PRHCE), puede emplearse para las hemorragias musculares y articulares.	Importante para el mejoramiento y recuperación funcional luego de hemorragias músculo-esqueléticas y para los pacientes con artropatía hemofílica establecida.
Medicamentos antifibrinolíticos	Inhibidores COX-2
Eficaces como coadyuvante para hemorragias en mucosas y extracciones dentales.	Algunos pueden usarse con prudencia para inflamaciones articulares posteriores a una hemorragia aguda y en casos de artritis crónica.

## Procedimientos quirúrgicos e invasivos

Los pacientes con hemofilia pueden ser intervenidos quirúrgicamente ya sea por causas relacionadas con su enfermedad o por otras no relacionadas, sin embargo, estos procedimientos exigen una mayor planificación e interacción con el equipo de atención médica. Se considera que la mejor forma de atender a un paciente en estas circunstancias es asistirlo en el centro de tratamiento integral de hemofilia o hacerlo en consulta con dicho centro.

El anestesiólogo debe tener experiencia en el trato de pacientes con trastornos de la coagulación, así mismo, se debe contar con un servicio de laboratorio para realizar un control confiable del nivel de factor de coagulación y la realización de pruebas de inhibidores.

Se debe tener en cuenta la realización de pruebas de detección y ensayos de inhibidores dentro de los estudios prequirúrgicos, en especial si la recuperación del factor reemplazado es inferior a la esperada. Se aconseja que el procedimiento se programe al comienzo de la semana y al inicio del día, con el fin de contar con el apoyo adecuado de laboratorio y del banco de sangre, en caso que sea necesario.

De acuerdo con el tipo de cirugía, debe garantizarse la disponibilidad de la cantidad suficiente de concentrados de factor de coagulación, tanto para el procedimiento como para mantener una cobertura adecuada durante el postoperatorio y durante el tiempo que lleve a la recuperación y/o rehabilitación.

Si no hubiese disponibilidad de concentrados de factor de coagulación, se debe recurrir al apoyo del banco de sangre para la obtención de los correspondientes componentes de plasma.

La efectividad de la hemostasis en los procedimientos quirúrgicos podrá ser evaluada según los criterios definidos por el comité científico y de estandarización de la sociedad internacional de trombosis y hemostasis.

Se debe tener en cuenta, que los pacientes con hemofilia A leve, así como aquellos pacientes que reciben aplicación intensiva de reemplazo de factor por primera vez, tienen mayor riesgo de desarrollar



inhibidores, por lo que es necesario que se sometan a nuevas pruebas de detección entre las 4 y las 12 semanas después de la cirugía. Adicionalmente, se debe realizar un control estricto de los inhibidores en los pacientes con hemofilia no severa que reciban infusiones en forma continua después de la cirugía.

Es necesario que previo a la realización de los procedimientos diagnósticos invasivos (punción lumbar, determinación de gases arteriales, cualquier endoscopia con biopsia), los pacientes reciban infusión de concentrados de factor o agentes hemostáticos.

**Tabla 7.** Definición de adecuación de la hemostasis en los procedimientos quirúrgicos (5)

<b>Excelente</b>	<p><b>La pérdida de sangre durante y después de la operación es similar a la que tendría un paciente no hemofílico (alrededor del 10%).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se requieren dosis extra (no previstas) de FVIII, FIX, agentes de puente, y</li> <li>- Las transfusiones de componentes sanguíneos que se necesitan son similares a las que necesitaría un paciente no hemofílico.</li> </ul>
<b>Buena</b>	<p><b>La pérdida de sangre durante y / o después de la cirugía es levemente mayor a la esperada en un paciente no hemofílico (entre 10 y el 25% de lo esperado), pero el cirujano o anestesiólogo a cargo determinan que la diferencia resulta insignificante en términos clínicos.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se requieren dosis extra (no previstas) de FVIII, FIX, agentes puente, y</li> <li>- Las transfusiones de componentes sanguíneos que se necesitan son similares a las que necesitaría un paciente no hemofílico.</li> </ul>
<b>Regular</b>	<p><b>La pérdida de sangre durante y / o después de la cirugía es mayor a la esperada en un paciente no hemofílico (entre 25 y el 50% de lo esperado), y se necesita tratamiento adicional.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se necesitan dosis extra (no previstas) de FVIII, FIX, agentes puente, o</li> <li>- Se requiere una mayor transfusión de componentes sanguíneos (de hasta 2 veces) que la cantidad prevista.</li> </ul>
<b>Escasa / Nula</b>	<p><b>La pérdida de sangre durante y / o después de la operación es significativa, con lo que resulta mucho mayor a la esperada (&gt;50%) para un paciente no hemofílico; requiere intervención y no tiene otra explicación quirúrgica o médica más que la presencia de la hemofilia.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surge hipotensión imprevista o traslado imprevisto de terapia intensiva debido a una hemorragia, o</li> <li>- Incremento sustancial de transfusión de componentes sanguíneos (&gt; de 2 veces) a la cantidad prevista.</li> </ul>

#### 4. Aspectos especiales del tratamiento

##### Portadoras

**Tabla 8.** Características de las portadoras obligadas (5)

<b>Portadoras obligadas</b>	Hijas de una persona con hemofilia
	Madres de un varón con hemofilia, y que tengan, por lo menos, otro familiar con hemofilia.
	Madres de un varón con hemofilia y que tengan un familiar que sea portadora conocida del gen de la hemofilia.
	Madres de dos o más varones con hemofilia.

Se espera que las portadoras de hemofilia posean el 50% del nivel promedio de factor de coagulación que posee la población sana. Sin embargo, las portadoras con factor de coagulación entre el 40 y 60% del normal pueden tender a una mayor propensión a presentar hemorragias. De otro lado, algunas portadoras pueden tener niveles de factor de coagulación dentro del rango de hemofilia leve, pero otros casos





poco comunes pueden estar entre los rangos moderado a grave por lionización extrema, manifestando de igual forma todo el espectro clínico de la enfermedad.

En estas pacientes, la enfermedad puede manifestarse a través de menorragias o hemorragias posteriores a intervenciones médicas, por tanto, aquellas portadoras con bajos niveles de factor de coagulación deben considerarse como personas con hemofilia y recibir el tratamiento pertinente. Las menorragias pueden manejarse con anticonceptivos orales y agentes antifibrinolíticos.

Durante el embarazo el FVIII se incrementa, pero los niveles del factor IX no se modifican significativamente. Se recomienda que antes de someter a estas gestantes a un procedimiento invasivo, o durante el parto, o si se presenta algún síntoma de sangrado, conocer los niveles de factor de coagulación de familiares femeninas con mayor grado de consanguinidad (madre, hermanas e hijas). Idealmente se deben tener los valores antes del embarazo, así como el seguimiento de los valores en el postparto para evaluar si requiere soporte con factor.

### Consejo / pruebas genéticas y diagnóstico

Se recomienda ofrecer la realización de pruebas genéticas y el consejo genético para la detección de los portadores dentro de la familia y el diagnóstico prenatal en caso de que la familia lo solicite, este se ofrece generalmente, cuando se está considerando la terminación del embarazo si se llegase a detectar que el feto está afectado, sin embargo, puede realizarse para ayudar a la familia a prepararse y planear el parto.

Se debe tener en cuenta que toda madre portadora con niveles de factor inferiores a 50 UI/dl puede requerir soporte hemostático para prevenir posibles hemorragias durante estos procedimientos.

Es importante tener presente que todos los métodos invasivos de diagnóstico prenatal pueden generar hemorragia feto-materna, por tanto, si la madre es Rh negativo, debe administrarse inmunoglobulina anti-D.

### Partos en los que se sabe o sospecha que el bebé padece hemofilia

Como se comentó anteriormente, el nivel de FVIII se incrementa hasta alcanzar el rango normal hacia el tercer trimestre, se recomienda su medición para estimar la necesidad de cobertura con factor durante el parto.

Si se encuentra que la gestante presenta niveles menores a 50 UI/dl se debe considerar la terapia de reemplazo del factor de coagulación en los casos de procedimientos quirúrgicos o invasivos incluyendo el parto.

Los partos en los que se conoce o se sospecha que el feto padece hemofilia, se deben llevar a cabo sin traumatismos, a fin de disminuir el riesgo de hemorragias, por tanto, se deberá evitar el uso de fórceps o ventosas durante el parto vaginal, y durante la atención neonatal se deberá evitar la extracción de sangre de piel cabelluda y la inserción de electrodos internos en la misma.

### Inmunizaciones

Las personas con hemofilia deben ser vacunadas preferiblemente vía subcutánea y no intramuscular o intradérmica, excepto que cuenten con adecuadas coberturas del factor de coagulación.

Si se requiere la aplicación de una vacuna intramuscular, tenga en cuenta lo siguiente:

- El mejor momento para llevarlo a cabo es luego de recibir una dosis de terapia de reemplazo de factor.
- Aplique una compresa de hielo durante 5 minutos en el sitio donde se aplicará la inyección.



- Emplee la aguja con el menor calibre disponible (25 a 27).
- Aplique presión en el área de la inyección durante un mínimo de 5 minutos después de su aplicación.

Los pacientes con infección por VIH deben evitar recibir vacunas con virus vivos atenuados, a cambio deben recibir siempre las vacunas contra neumococo y la anual contra influenza. La inmunización contra las hepatitis A y B es importante para todos los pacientes con hemofilia, pero puede no resultar tan eficaz en las personas con VIH.

### Aspectos psicosociales

Los pacientes y sus familiares deben recibir apoyo psicológico con respecto a:

- Información sobre los aspectos físicos, psicológicos, emocionales, económicos de la hemofilia.
- Cuidado del paciente.
- Soporte emocional.
- Identificación de los aspectos culturales que puedan afectar las opiniones respecto a la enfermedad.
- Alentar a los pacientes a participar en actividades productivas y recreativas en el hogar y el trabajo.
- Grupos y organizaciones de apoyo.

### Sexualidad

Si bien es cierto que un paciente puede mantener actividad sexual de manera normal, esta puede en ocasiones generar alguna hemorragia muscular (ej.: musculo iliopsoas), por tanto, el dolor o el temor al dolor pueden afectar el deseo sexual al igual que la artropatía hemofílica puede generar limitaciones durante las relaciones sexuales. También, este aspecto se ve afectado por las infecciones crónicas (hepatitis C y VIH), enfermedades relacionadas con la edad (hipertensión, diabetes mellitus) y algunos medicamentos. Aunque puede ser útil la administración de inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (sildenafil, taladafilo), se debe tener en cuenta que se ha identificado que las pruebas in vitro estos medicamentos inhiben levemente la agregación plaquetaria y pueden provocar epistaxis por congestión nasal.

### Personas de edad avanzada con hemofilia

A continuación, se presentan las principales recomendaciones para el manejo de las principales enfermedades que se presentan en los pacientes con hemofilia con edad avanzada:

**Tabla 9. Recomendaciones a partir de las enfermedades de base (5)**

<b>Osteoporosis</b>	La densidad mineral ósea disminuye en las personas con hemofilia (9).
	Las artropatías generan inactividad física, lo que a su vez lleva a pérdida de movilidad articular y atrofia muscular.
	Se recomienda la práctica de actividad física con ejercicios de levantamiento de peso dado que son útiles para el desarrollo y mantenimiento de una adecuada densidad ósea. Puede utilizarse suplementos de calcio y vitamina D, y si es necesario puede considerarse la utilización de bifosfonatos previa evaluación dental en caso de considerarse tratamiento a largo plazo.



Obesidad	La falta de actividad física puede contribuir al aumento del IMC y del peso.
	Un IMC alto se puede relacionar con: limitaciones importantes en la amplitud de movimientos, mayor artropatía, mayor riesgo de generar articulaciones diana, mayor riesgo de padecer diabetes mellitus, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.
	Se recomienda la actividad física regular, pero en casos de los pacientes con limitaciones funcionales a causa de la artropatía hemofílica crónica, es necesaria la valoración por un servicio de terapia física para determinar cuáles son las alternativas de ejercicio apropiadas para estos pacientes.
	Es recomendable la valoración por nutrición en algunos casos.
Hipertensión	Se ha evidenciado que la presión arterial media de los pacientes con hemofilia es más alta que la normal, por tanto, tienen el doble de probabilidades de tener hipertensión, además utilizan el doble de antihipertensivos que la población general.
	Ante la ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular, la presión arterial de estos pacientes debe mantenerse $\leq 140$ mmHg la sistólica y $\leq 90$ mmHg la diastólica.
Diabetes mellitus	En los pacientes de edad avanzada con hemofilia es necesario controlar el nivel de glicemia de forma anual, principalmente en aquellos que tengan sobrepeso.
	Si el paciente debe recibir tratamiento con insulina, ésta se puede aplicar a través de inyecciones subcutáneas sin presentar complicaciones hemorrágicas.
Hipercolesterolemia	Se ha identificado que los valores de colesterol de estos pacientes son inferiores a los de la población general.
	Se debe medir el perfil lipídico en los pacientes hemofílicos de edad avanzada que poseen riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.
	El tratamiento se debe iniciar de acuerdo con los resultados del perfil lipídico, y se recomienda mantener una relación colesterol total / HDL no mayor a 8 puntos.
Enfermedades cardiovasculares	Se ha evidenciado que la mortalidad por enfermedad cardiovascular isquémica se está incrementando entre los pacientes con hemofilia.
Enfermedades cardiovasculares	Se ha descrito una posible relación entre los infartos de miocardio y la administración previa de concentrados de factor de coagulación. Sin embargo, estos pacientes deben recibir su tratamiento habitual para el manejo de la hemofilia, de manera consensuada con cardiología.
	En los casos de síndrome coronario agudo que necesiten intervención coronaria percutánea, tenga en cuenta los siguientes aspectos:
	Hacer la corrección respectiva de los concentrados de factor de coagulación antes de someterse a la intervención coronaria percutánea (PCI) y hasta 48 horas después de llevarse a cabo.
Enfermedades cardiovasculares	Evitar que el nivel del factor alcance valores altos para prevenir la aparición de trombos oclusivos. Durante la PCI puede administrarse heparina de acuerdo con las dosis establecidas por los protocolos estandarizados de cardiología, y pueden administrarse inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban) los cuales son utilizados durante las intervenciones coronarias percutáneas con colocación de stent.
	Si es técnicamente viable, prefiera el acceso de la arteria radial en vez de la arteria femoral, esto con el fin de evitar hemorragias retroperitoneales o en la ingle.
	Durante la terapia anti plaquetaria dual (comúnmente 2 semanas aproximadamente), se deben administrar concentrados de factor para alcanzar un nivel mínimo de 30 UI/dl.
	No es recomendable el uso prolongado de aspirina para los pacientes con hemofilia grave. Si bien es posible utilizarla en los pacientes con profilaxis intensiva regular, la evidencia no es suficiente respecto a su uso en estos casos.
Impacto psicosocial	En los pacientes con edad avanzada, se debe propender por fortalecer la calidad de vida y la independencia, por tanto, se encuentran indicados la utilización de dispositivos de adaptación para la casa o el trabajo y un plan de manejo del dolor



## La enfermedad de von Willenbrand y otros trastornos de la coagulación poco comunes

Las guías para el tratamiento de la hemofilia de la FMH proponen la siguiente bibliografía de consulta para el tratamiento de otros trastornos de la coagulación:

- Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004;10(3):218-231.
- The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease. US Dept of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute NIH Publication no. 08-5832, December 2007. [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)
- Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. David Lillicrap and Paula James, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph No 47, January 2009. [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
- Rare Bleeding Disorders. Peyvandi F, Kaufman R, Selighson U et al. *Haemophilia* 2006 Jul; 12 Suppl: 137-42.
- The Rare Coagulation Disorders. Paula Bolton Maggs, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia No 39, April 2006. [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

## 5. Tratamiento de las hemorragias específicas

### Hemorragia articular (hemartrosis)

Clínicamente se caracteriza por el dolor o la sensación inusual en la articulación, la inflamación y el calor local, asociado a la pérdida de la amplitud de los arcos de movimiento de la misma. Es frecuente que los pacientes refieran, previo a la hemorragia, haber tenido la sensación de cosquilleo y tirantez en la articulación, lo cual se ha denominado como "aura".

A su vez, la ocurrencia de un re-sangrado puede considerarse si se presenta la exacerbación de los síntomas, ya sea durante el tratamiento o dentro de las 72 horas luego de haberlo detenido.

Una articulación diana corresponde a una articulación en la cual han ocurrido 3 o más hemorragias espontáneas dentro de un período de 6 meses.

Luego de un episodio de hemartrosis, la flexión es la postura más cómoda y cualquier intento de cambiarla ocasiona dolor. Esto se acompaña de espasmos musculares secundarios, originado en la intención del paciente de evitar cualquier movimiento, lo ocasiona que la articulación durante la valoración pareciera "congelada".

Es de suma importancia que el tratamiento de la hemartrosis aguda se realice tan pronto sea posible, idealmente en cuanto el paciente reconozca el "aura" en vez de cuando tenga toda la sintomatología completamente instaurada.

Para el diagnóstico utilice la valoración clínica, usualmente no se indican radiografías ni ultrasonido.

Respecto al tratamiento, administre la dosis adecuada de concentrado de factor de acuerdo al nivel del factor del paciente, tenga en cuenta las tablas 10 y 11 para definirla, así mismo, evalúe la respuesta al tratamiento teniendo en cuenta los aspectos relacionados en la tabla 12.

Recomiéndele al paciente que debe evitar levantar pesos, aplicar compresión y elevar la articulación afectada, en cambio, puede considerarse inmovilizar la articulación con un entablillado hasta que el dolor haya disminuido, también se pueden aplicar compresas frías o de hielo alrededor de la articulación durante 15 a 20 minutos, 6 o 4 veces al día para aliviar el dolor (no aplicar el hielo directamente sobre la piel).

Tenga en cuenta que si la hemorragia no se detiene, considere necesario realizar una segunda infusión, para lo cual repita la mitad de la dosis inicial en 12 horas (hemofilia A) o en 24 horas (hemofilia B).

Se recomienda, en presencia de retracciones musculares activas, el inicio de terapia física con actividades de asistencia pasiva suave, el fomento del control muscular activo temprano para minimizar la atrofia muscular y prevenir la pérdida crónica de la movilidad articular, así como el entrenamiento propioceptivo hasta alcanzar la amplitud de los arcos de movimiento, la funcionalidad articular y los signos de sinovitis aguda hayan cesado. Si se incrementa la exigencia de los ejercicios, de forma moderada, es posible que no sea necesaria la administración del tratamiento de reemplazo de factor antes del ejercicio.

**Tabla 10.** Recomendaciones de nivel pico de factor plasmático y duración de la administración (cuando no hay una restricción considerable de recursos) (5)

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel deseado (UI/dl)	Duración (días)	Nivel deseado (UI/dl)	Duración (días)
Articular	46-60	1-2, puede ser más si la respuesta es inadecuada	40-60	1-2, puede ser más si la respuesta es inadecuada
Muscular superficial / sin compromiso NV (excepto iliopsoas)	40-60	2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada	40-60	2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada
Iliopsoas y muscular profundo con lesión NV o pérdida considerable de sangre				
Inicial	80-100	1-2	60-80	1-2
Mantenimiento	30-60	3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante la fisioterapia	30-60	3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante la fisioterapia
SNC / Cabeza				
Inicial	80-100	1-7	60-80	1-7
Mantenimiento	50	8-21	30	8-21
Cuello y garganta				
Inicial	80-100	1-7	60-80	1-7
Mantenimiento	50	8-14	30	8-14
Gastrointestinal				
Inicial	80-100	7-14	60-80	7-14
Mantenimiento	50		30	
Renal	50	3-5	40	3-5
Laceración profunda	50	5-7	40	5-7
Cirugía (mayor)				
Preoperatorio	80-100		60-80	
	60-80	1-3	40-60	1-3
Postoperatorio	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
Cirugía (menor)				
Preoperatorio	50-80		50-80	
Postoperatorio	30-80	1-5, según el tipo de procedimiento	30-80	1-5, según el tipo de procedimiento



**Tabla 11.** Recomendaciones de nivel pico del factor plasmático y duración de la administración (cuando hay una restricción considerable de recursos) (5)

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel deseado (UI/dl)	Duración (días)	Nivel deseado (UI/dl)	Duración (días)
Articular	10-20	1-2, puede ser más si la respuesta es inadecuada	10-20	1-2, puede ser más si la respuesta es inadecuada
Muscular superficial / sin compromiso NV (excepto iliopsoas)	10-20	2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada	10-20	2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada
Iliopsoas y muscular profundo con lesión NV o considerable pérdida de sangre				
Inicial	20-40		15-30	
Mantenimiento	10-20	3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante la fisioterapia	10-20	3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante la fisioterapia
SNC / Cabeza				
Inicial	50-80	1-3	50-80	1-3
Mantenimiento	30-50	4-7	30-50	4-7
	20-40	8-14	20-40	8-14
Cuello y garganta				
Inicial	30-50	1-3	30-50	1-13
Mantenimiento	10-20	4-7	20-40	4-7
Gastrointestinal				
Inicial	30-50	1-3	30-50	1-3
Mantenimiento	10-20	4-7	10-20	4-7
Renal	20-40	3-5	1-30	3-5
Laceración profunda	20-40	5-7	15-30	5-7
Cirugía (mayor)				
Preoperatorio	60-80		50-70	
Postoperatorio	30-40	1-3	30-40	1-3
	20-30	4-6	20-30	4-6
	10-20	7-14	10-20	7-14
Cirugía (menor)				
Preoperatorio	40-80		40-80	
Postoperatorio	20-50	1-5, según el tipo de procedimiento	20-50	1-5, según el tipo de procedimiento



**Tabla 12.** Definición de las respuestas al tratamiento de las hemartrosis aguda (5).

<b>Excelente</b>	Alivio total del dolor dentro de las 8 horas siguientes y/o desaparición de los síntomas de la hemorragia después de la inyección inicial, sin que sea necesaria otra terapia de reemplazo dentro de las siguientes 72 horas.
<b>Buena</b>	Significativo alivio del dolor y/o mejoría de los síntomas de la hemorragia dentro de las 8 horas aproximadamente de haber aplicado una sola inyección, pero requiriendo más de una dosis de terapia de reemplazo dentro de las 72 horas para lograr una resolución completa.
<b>Moderada</b>	Moderado alivio del dolor y/o mejoría de los síntomas de la hemorragia dentro de las 8 horas aproximadamente de haber aplicado una sola inyección inicial y requerimiento más de una inyección dentro de las 72 horas, pero sin resolución completa.
<b>Ninguna</b>	Sin mejoría o con mejoría mínima, o empeoramiento de la condición, dentro de las 8 horas aproximadamente después de haber aplicado la inyección inicial.

Nota: Estas definiciones de respuesta al tratamiento de una hemartrosis aguda corresponden a las personas con hemofilia que no presentan inhibidores. Es posible que tales definiciones deban modificarse en el caso de los pacientes con inhibidores que reciben agentes de puenteo como la cobertura hemostática o aquellos pacientes que reciben concentrados del factor con una mayor vida media.

Considere necesaria la realización de artrocentesis por parte de personal entrenado, del reumatólogo u ortopedista preferiblemente, en las siguientes situaciones:

- Una articulación con hemorragia, que no muestra signos de mejoría luego de 24 horas de haber recibido un tratamiento conservador, y que persiste tensa y dolorosa. Considere en este caso la medición de inhibidores previa a este procedimiento.
- Persistencia del dolor articular.
- Evidencia de compromiso neurovascular en la extremidad.
- Aumento inusual de la temperatura local o sistémica, u otros síntomas y signos que conlleven a sospechar la presencia de artritis séptica.

Recuerde que la artrocentesis debe realizarse inmediatamente después de la hemorragia, bajo estrictas condiciones de asepsia, con niveles del factor de al menos 30 a 50 UI/dl durante 48 a 72 horas. No realice este procedimiento si no es posible hacer efectivo el reemplazo del factor, y ante la presencia de inhibidores se deben utilizar otros agentes hemostáticos adecuados para llevarlo a cabo, según sea necesario. Utilice una jeringa de diámetro no menor a calibre 16. Inmovilice la articulación con una compresión suave, el paciente deberá evitar soportar peso sobre esa articulación durante 24 a 48 horas, e iniciar la fisioterapia tal como se indicó anteriormente.



### Hemorragia muscular

Este tipo de hemorragias se presentan luego de un golpe directo o un estiramiento repentino, que se manifiesta por dolor o inflamación y disfunción. Sus características clínicas son: dolor muscular, posición antiálgica de la extremidad, dolor intenso a la extensión del músculo, así como durante la contracción activa, tensión y sensibilidad a la palpación y posible inflamación. La identificación temprana y el tratamiento oportuno son primordiales para evitar contracturas permanentes, re-sangrados y pseudotumores.

Tenga en cuenta los siguientes grupos musculares por cuanto a que la ocurrencia del episodios de hemorragia puede ocasionar compromiso neurovascular y por tanto, requiere el tratamiento inmediato:

- Músculo iliopsoas, riesgo de parálisis del nervio femorocutáneo, crural y femoral.
- Compartimiento superior posterior y posterior profundo de la parte inferior de la pierna, riesgo de lesión del nervio tibial posterior y peroneo profundo.
- Grupo flexor del antebrazo, riesgo de contractura isquémica de Volkmann <sup>1</sup>.

Para su tratamiento, es necesario elevar el nivel del factor del paciente lo más pronto posible, mejor durante los primeros síntomas de incomodidad o después del traumatismo. En caso de compromiso neurovascular es necesario mantener los niveles durante 5 a 7 días más, de acuerdo con la sintomatología. Así mismo, mantenga la parte lesionada en reposo y eleve la extremidad, entablille el músculo en una posición cómoda y ajuste a una posición de acuerdo al dolor, aplique compresas frías o de hielo alrededor del músculo durante 15 a 20 minutos cada 6 o 4 horas para aliviar el dolor (no aplicar el hielo directamente sobre la piel).

Cuando la hemorragia ocurre en lugares críticos que causan síndrome compartimental y requieren una rehabilitación prolongada, se debe repetir las infusiones durante 2 o 3 días. Recuerde que si el paciente desarrolla compromiso neurovascular debe ser monitoreado permanentemente para establecer la necesidad de fasciotomía.

Respecto a la fisioterapia, ésta debe iniciarse lo más pronto posible una vez haya cedido el dolor, con el objetivo de recuperar la función, la fortaleza y la longitud del músculo. Tenga en cuenta que un paciente que manifieste la intensificación del dolor durante la fisioterapia debe ser evaluado regularmente. Durante este proceso se recomienda aplicar cobertura del factor excepto si el fisioterapeuta tiene experiencia en el tratamiento de la hemofilia. Puede considerarse la utilización de yesos o entablillados tipo férula en los que se pueda observar la evolución, y de aparatos ortopédicos de apoyo en caso de lesión de nervios periféricos.

### Hemorragia en el iliopsoas

Este tipo de hemorragia puede manifestarse mediante dolor en el abdomen inferior, la ingle y/o la región lumbar, la extensión de la cadera, pero no durante la rotación; también puede haber parestesia en la parte medial del muslo u otros síntomas de compresión del nervio femoral (por ejemplo, pérdida del reflejo rotuliano y debilidad del cuádriceps); puede confundirse con la sintomatología de una apendicitis aguda e incluso puede cursar con signo de Blumberg positivo.

<sup>1</sup> Contractura isquémica de Volkmann: es una deformidad de la mano, los dedos de la mano y la muñeca causada por una lesión de los músculos del antebrazo.





Estos casos requieren la elevación inmediata del factor, manteniendo los niveles durante 5 a 7 días, de acuerdo con la sintomatología del paciente. Hospitalice al paciente para su observación y control del dolor, manteniendo el reposo absoluto en cama.

Para el confirmar el diagnóstico y el monitoreo de la recuperación pueden utilizarse la ecografía, la tomografía computarizada o las imágenes de resonancia magnética.

### **Hemorragia en el sistema nervioso central / trauma craneal**

Este tipo de hemorragia corresponde a una verdadera emergencia médica, de tal forma que cuando exista un traumatismo craneano importante, sospechado o confirmado, dolor de cabeza importante, dolor fuerte y repentino en la espalda, no espere a que aparezcan más síntomas, resultados de laboratorio o radiológicos. Realice la interconsulta al servicio de neurología de forma temprana y considere diagnósticos diferenciales como meningitis en los pacientes inmunocomprometidos.

Eleve inmediatamente el nivel del factor del paciente al 100%, antes de las imágenes. La necesidad de administrar dosis adicionales dependerá de los resultados de los exámenes de imagenología. Mantenga el nivel del factor de acuerdo con la etiología, y en caso de confirmarse hemorragia, mantenga el nivel adecuado durante 10 a 14 días.

Durante la hemorragia intracraneal se puede necesitar la profilaxis secundaria prologada (de 3 a 6 meses), principalmente en pacientes con alto riesgo relativo de recurrencia, por ejemplo, pacientes con inhibidores y con infección por VIH.

### **Hemorragia en el cuello y la garganta**

Corresponde a una emergencia médica dado su riesgo de obstrucción de la vía aérea. Administre tratamiento antes de evaluar, elevando inmediatamente el factor y mantenga los niveles hasta que desaparezcan los síntomas. En pacientes con amigdalitis grave, además de recibir el tratamiento con factor, realice cultivo de bacterias y antibioticoterapia.

### **Hemorragia gastrointestinal aguda**

Ya sea que el paciente manifieste hematemesis, hematoquecia o melenas, debe evaluarse para definir su hospitalización, con el fin de llevar a cabo el monitoreo de la hemoglobina y el manejo del choque según sea el caso. Para su tratamiento se deben elevar inmediatamente los niveles del factor y mantenerlos hasta que se haya detenido la hemorragia y defina la etiología, (tablas 10 y 11).

Puede utilizarse terapia coadyuvante épsilon aminocaproico (AEAC) en los pacientes con deficiencia de FVIII y en aquellos pacientes con deficiencia de FIX que no estén recibiendo tratamiento con concentrados de complejo de protrombina.

### **Hemorragia abdominal aguda**

Este tipo de hemorragia puede confundirse con cuadros infecciosos y quirúrgicos, en vista del tipo de dolor que generan y la distensión, por lo tanto, se recomienda realizar estudios radiológicos adecuados. Para su tratamiento deben elevarse inmediatamente los niveles del factor y mantenerlos hasta que se haya detenido la hemorragia y se defina la etiología, en consulta con un especialista. (tablas 10 y 11).



### Hemorragia oftálmica

Este tipo de hemorragia puede relacionarse con un traumatismo o una infección, por tanto, requiere que el paciente sea valorado lo más pronto posible por el servicio de oftalmología. Para su tratamiento debe elevar inmediatamente los niveles del factor, y mantenerlos según lo indicado (tablas 10 y 11).

### Hemorragia renal

En caso de que el paciente consulte por hematuria indolora, el manejo se realiza con hidratación intensa (3 L / m<sup>2</sup> de superficie corporal) durante 48 horas y reposo absoluto en cama. No utilice desmopresina durante la hidratación. En cambio, si el paciente refiere dolor o presenta hematuria macroscópica persistente, eleve los niveles del factor (tablas 10 y 11) y controle la aparición de coágulos como signos de obstrucción urinaria. No utilice antifibrinolíticos. Es necesaria la evaluación por urología si la hematuria (micro o macroscópica) persiste o si los episodios se presentan a repetición, con el objetivo de determinar una causa local.

### Hemorragia oral

Ante los primeros síntomas de sangrado y un antecedente de: extracción dental, sangrado gingival originado por mala higiene oral, o trauma, consulte al odontólogo, cirujano oral o maxilofacial.

Entre los tratamientos locales se encuentran:

- Presión directa sobre el área con una gaza húmeda, durante al menos 15 minutos.
- Suturar la herida.
- Hemostáticos locales.
- Antibioticoterapia en caso de que el sangrado se haya debido a una mala higiene bucal.
- Uso de AEAC o tranexámico como enjuague bucal.

Utilice acetaminofén para controlar el dolor. No utilice de forma sistemática agentes antifibrinolíticos en los pacientes con deficiencia de FIX que reciben grandes dosis de concentrados de complejo de protrombina o en aquellos con inhibidores tratados con concentrados de complejo de protrombina activados (CCPA). Es posible que se necesite terapia de reemplazo del factor de acuerdo con la indicación del centro de hemofilia.

Brinde las siguientes recomendaciones al paciente: evitar tragar sangre y usar enjuagues bucales hasta un día después de que se haya detenido la hemorragia; comer dieta blanda por unos días. Evalúe la presencia de anemia y brinde el tratamiento respectivo. En los niños con sangrados de la cavidad oral, es preferible hacer manejo hospitalario.

### Epistaxis

Para su manejo coloque la cabeza del paciente hacia adelante con el fin de evitar la deglución de sangre y solicítele que expela suavemente los coágulos débiles. Aplique presión firme en la parte anterior suave de la nariz, con una grasa humedecida en agua helada, durante 10 a 20 minutos. Frecuentemente no es necesario utilizar terapia de reemplazo del factor a menos que la hemorragia sea grave o recurrente, en este último caso, evalúe la presencia de anemia e inicie su tratamiento. Es útil aplicar AEAC local con una gaza húmeda. Solicite una valoración por parte del servicio de otorrinolaringología si el episodio persiste o es recurrente.



Puede utilizar antihistamínicos o descongestivos durante las epistaxis relacionadas con alergias, infecciones de la vía aérea superior o cambios estacionales. Además, pueden prevenirse incrementando la humedad del entorno, aplicando geles (por ejemplo, vaselina o gel/gotas o aerosol de solución salina) en la mucosa nasal.

### **Hemorragia de los tejidos blandos**

Los síntomas de este tipo de hemorragias dependerán del lugar donde ocurran, por tanto, se debe evaluar la gravedad y la posibilidad de lesiones neurovasculares. Tenga en cuenta que una hemorragia compartimental abierta, como aquella que se produce ya sea en la cavidad retroperitoneal, el escroto, las nalgas o los muslos, puede conllevar a una pérdida de sangre considerable, por tanto, si sospecha este tipo de situaciones, administre inmediatamente el tratamiento con factor. Realice un control estricto de la hemoglobina y los signos vitales.

En caso de hemorragias en los tejidos blandos superficiales, no se requiere de terapia de reemplazo del factor, la sola aplicación de hielo y la presión firme pueden ser útiles.

### **Laceraciones y abrasiones**

Realice la limpieza de la herida, aplique presión y vendaje esterilizado. En caso de lesiones profundas, eleve el nivel del factor (tablas 10 y 11) y luego suture. El retiro de la sutura se debe realizar habiendo aplicado una cobertura de concentrado de factor.



## 6. Seguimiento

Se deben realizar controles, como mínimo cada 12 meses, con el objetivo de realizar un seguimiento longitudinal de cada paciente, que permita identificar los problemas nuevos o potenciales en una etapa temprana, y de esta forma realizar la respectiva modificación de los programas de tratamiento.

Es aconsejable que luego de cada episodio hemorrágico grave, los pacientes deban consultar con el equipo de atención multidisciplinaria.

En el control, tenga en cuenta los siguientes aspectos para revisar:

- Acceso venoso.
- Los registros de hemorragias.
- El uso de los productos para la terapia de reemplazo y la respuesta del paciente.
- El estado músculo esquelético: identificando funciones y disfunciones mediante un examen clínico en las articulaciones y músculos, evaluación radiológica anual o cuando sea indicada.
- Infecciones que se transmiten a través de las transfusiones: VIH, VHC y VHB, entre otras.
- Desarrollo de inhibidores.
- Estado psicosocial general.
- Salud oral.

De acuerdo con las guías para el tratamiento de la hemofilia, segunda edición, se aconseja tener en cuenta las distintas escalas disponibles para la valoración del paciente:

- Valoración clínica: WFH Physical Examination Score (puntuación para exámenes físicos de la FMH, conocida como Puntaje Gilbert) y Hemophilia Joint Health Score (HJHS) (puntaje de salud articular para personas con hemofilia).
- Valoración radiológica: puntaje de Pettersson, de imágenes de resonancia magnética (IRM), puntaje de ultrasonido.
- Valoración de actividades: Hemophilia Activities List (HAL) (lista de actividades para personas con hemofilia), Paediatric Haemophilia Activities List (PedHAL) (lista de actividades para niños con hemofilia), Functional Independence Score in Haemophilia (FISH) (puntaje de independencia funcional de personas con hemofilia).
- Calidad de vida: HaeoQol, Canadian Haemophilia Outcomes: Kid's Life Assessment Tool (CHO-KLAT) (herramienta para la evaluación de la calidad de vida de los niños con hemofilia en Canadá).



## 7. Complicaciones de la hemofilia

### Complicaciones músculo-esqueléticas

Los lugares más frecuentes de las hemorragias son los músculos de las extremidades y las articulaciones, por tanto, sin un tratamiento adecuado, los episodios hemorrágicos los deterioran progresivamente, ocasionando una grave pérdida de la función dada por la falta de movilidad, atrofia muscular, dolor, deformidad articular y contracturas durante la primera y la segunda década de vida.

### Sinovitis

El objetivo del tratamiento es desactivar la membrana sinovial y preservar la función articular, para lo cual se utilizan las siguientes opciones:

- Administración de la terapia de reemplazo del factor con la frecuencia y la dosis suficientes para prevenir la ocurrencia de futuras hemorragias, así: si existe la disponibilidad de concentrados en dosis suficientes, se pueden utilizar regímenes de 6 a 8 semanas de profilaxis secundaria con fisioterapia intensiva.
- Ejercicios diarios para fortalecer los músculos y conservar el movimiento articular, y para reducir la inflamación secundaria, además de entrenamiento funcional.
- Utilizar los inhibidores COX-2 para reducir la inflamación.
- Los aparatos ortopédicos de apoyo son útiles para prevenir nuevas hemorragias en la medida que garantizan que la articulación se mueva, pero limitan el movimiento en los extremos del rango durante el cual la membrana se puede pinzar.
- Sinovectomía.

### Sinovectomía

Este procedimiento se encuentra indicado en los casos de sinovitis crónica a causa de hemorragias recurrentes o episódicas que no pueden controlarse de otra forma. Incluye las siguientes opciones:

- Sinovectomía no quirúrgica, esta puede ser radioisotópica con emisor beta puro (fósforo-32 o ytrio-90), la cual es muy eficaz, con pocos efectos secundarios, se puede realizar ambulatoriamente, a menudo es suficiente una sola dosis del factor de coagulación para una única inyección del isótopo, la rehabilitación es menos intensa que la que se requiere para la sinovectomía quirúrgica; química en caso de no disponer de un radioisótopo, para lo cual se utiliza rifampicina o clorhidrato de oxitetraciclina, requiere inyecciones semanales hasta lograr el control de la sinovitis, utilización de xilocaina intraarticular así como analgesia (acetaminofén y un opiode) y una dosis de concentrado antes de la inyección, requiere igualmente rehabilitación.
- Sinovectomía quirúrgica, la cual puede ser abierta o artroscópica, se encuentra indicada cuando los otros procedimientos menos invasivos e igualmente eficaces no han tenido resultado. Este procedimiento requiere de un importante suministro del factor de coagulación durante la cirugía y por largo período durante la rehabilitación.



### Artropatía hemofílica crónica

Esta complicación se presenta, por lo regular, a partir de la segunda década de la vida o a veces antes, dependiendo de la gravedad de los episodios de hemartrosis y su tratamiento. El daño articular se genera a partir de los efectos inmediatos de la exposición del cartílago articular a la sangre, y se intensifica por la sinovitis crónica persistente, al igual que las hemartrosis a repetición. Esta artropatía se acompaña de contracturas secundarias del tejido blando, atrofia muscular y deformidades angulares. Es frecuente encontrar pérdida de la movilidad dada por contracturas de flexión. La movilidad y sostener peso pueden generar dolor intenso. En la medida que avanza el deterioro, la inflamación cesa por la fibrosis progresiva de la membrana sinovial y la cápsula, y si la articulación se anquilosa, el dolor puede disminuir o desaparecer.

Los estudios radiográficos mostrarán los cambios osteocondrales tardíos, y los de ultrasonido, así como los de resonancia nuclear magnética evidenciarán los cambios osteocondróticos tempranos y de tejidos blandos. La pérdida del espacio articular será desde mínima hasta completa. Aparecerán erosiones óseas y quistes óseos subcondrales que provocan el colapso de las superficies articulares, las cuales a su vez generarán deformidades angulares. Puede haber anquilosis fibrosa y ósea.

Los objetivos del tratamiento serán mejorar la función articular, mitigar el dolor y ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes, por tanto, el mismo dependerá de la etapa de evolución de la artropatía, los síntomas del paciente, la afectación de la calidad de vida y los recursos disponibles.

El dolor se puede controlar con los analgésicos adecuados, entre los cuales se puede utilizar ciertos inhibidores COX-2 que fueron anteriormente expuestos.

La fisioterapia adquiere relevancia para la preservación de la fortaleza muscular y la habilidad funcional. Podría ser necesaria la profilaxis secundaria si se presentan hemorragias como resultado de la fisioterapia.

Entre las otras alternativas conservadoras de tratamiento están: las series de yesos para corregir las deformidades, las ortesis y aparatos ortopédicos para brindarle apoyo a las articulaciones inestables y dolorosas, los soportes para caminar o moverse para mitigar el esfuerzo durante la marcha, las adaptaciones en el hogar, la escuela o el trabajo para facilitar las actividades de la vida diaria.

Si las medidas conservadoras no mitigan el dolor ni mejoran la función, se debe considerar la intervención quirúrgica. Dependiendo de la afección, se puede realizar: la liberación de tejido blando extra-articular para el tratamiento de contracturas, artroscopia para liberar adhesiones intra-articulares y corregir la compresión, la osteotomía para corregir deformidad angular, las prótesis articulares de reemplazo, principalmente en los casos de afectación grave de las articulaciones grandes (rodilla, cadera, hombro, codo); la sinovectomía del codo con escisión de la cabeza radial, la artrodesis del tobillo y la cirugía de reemplazo del tobillo para mitigar el dolor y mejorar la función.

### Pseudotumores

Esta complicación se presenta frecuentemente en un hueso largo o en la pelvis, resultado del tratamiento inadecuado de una hemorragia en el tejido blando, por lo regular, el músculo adyacente al hueso. Cuando no recibe tratamiento puede alcanzar un tamaño considerable, provocando presión sobre las estructuras neurovasculares adyacentes, fracturas patológicas y una fístula en la piel que lo cubre.

El diagnóstico inicial es clínico por la identificación de una masa localizada y los antecedentes del paciente, los estudios de radiología evidencian una masa de tejido suave con destrucción ósea adyacente, la tomografía computarizada y la resonancia nuclear magnética pueden brindar mayor detalle de esta lesión.



El tratamiento depende del tamaño, el lugar, la tasa de crecimiento y el efecto que tenga sobre las estructuras adyacentes. Entre las opciones terapéuticas están la terapia de reemplazo del factor y el monitoreo, la aspiración y la ablación quirúrgica. Se recomienda un tratamiento de reemplazo del factor por 6 semanas seguido por otra resonancia nuclear magnética, en caso de que el tumor esté disminuyendo, se debe continuar con el factor y repetir la resonancia durante tres ciclos de seis semanas. Algunas lesiones pueden curarse mediante la aspiración del pseudotumor seguida de inyecciones de goma de fibrina, la embolización arterial o la radioterapia. Las escisiones quirúrgicas están indicadas en caso de pseudotumores de gran tamaño, particularmente si erosionan huesos grandes.

### Fracturas

Las fracturas alrededor de las articulaciones se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con artropatía hemofílica y en aquellos con osteoporosis.

Su tratamiento requiere de la administración inmediata de terapia de reemplazo del factor, elevando los niveles a por lo menos 50% y mantenerse de 3 a 5 días, al igual que el manejo de la respectiva fractura. Se debe evitar el uso de yesos circunferenciales, a cambio se prefieren los entablillados; también se debe evitar la inmovilización prolongada ya que puede ocasionar limitación de los arcos de movimiento en las articulaciones adyacentes.

La fisioterapia se debe iniciar una vez la fractura se haya estabilizado.

### Inhibidores

Los "Inhibidores" en hemofilia hacen referencia a los anticuerpos tipo IgG que neutralizan los factores de la coagulación y corresponde a una de las complicaciones más graves de esta enfermedad por cuanto a que disminuye la expectativa de recuperación y de la vida media del factor de coagulación que se transfunde. Esta situación se debe sospechar en un paciente que no responda al tratamiento con factores de coagulación cuando en anteriores ocasiones si lo hacía.

Los pacientes con hemofilia A grave poseen un riesgo del 20 al 30% de desarrollarlos y la edad media de aparición es de tres años o menos en los países con ingresos altos. En aquellos pacientes con hemofilia A leve a moderada dicho riesgo es del 5 a 10% y la edad media de aparición es de 30 años, generalmente luego de una exposición intensiva al FVIII durante un procedimiento quirúrgico.

En la hemofilia leve o moderada, el inhibidor puede neutralizar el FVIII endógeno cambiando con ello la eficacia del fenotipo a la de un paciente con hemofilia grave.

Las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia leve o moderada que se complican por la presencia de un inhibidor se asemejan frecuentemente a aquellas que aparecen en los pacientes con hemofilia A adquirida (debido a autoanticuerpos al FVIII), con mayor predominancia de sitios hemorrágicos mucocutáneos, urogenitales y gastrointestinales. Por tanto, el riesgo de complicaciones graves e incluso la muerte puede ser significativa en este grupo de personas.

Respecto a la generación de los inhibidores en la hemofilia B, es menos frecuente y ocurre en menos del 5% de los casos.



Se recomienda que todo paciente que sea sometido a terapia con un factor, debe someterse a pruebas para detectar la generación de dichos inhibidores. La confirmación de la presencia de un inhibidor y su cuantificación se realiza mediante la prueba de Bethesda con la modificación de Nijmegen. En relación a los pacientes pediátricos, se deben realizar una prueba de inhibidores así:

- Una prueba por cada cinco días de exposición hasta los 20 días.
- Una prueba cada 10 días entre los 21 y 50 días de exposición.
- Al menos dos veces al año hasta los 150 días de exposición.

En los pacientes adultos con más de 150 días de exposición, se debe realizar un control cada 6 a 12 meses, y en todo paciente en que se sospeche la presencia de un inhibidor. También en todo paciente que ha sido tratado de manera intensiva durante más de 5 días dentro de las cuatro semanas de la última infusión.

Las pruebas para la detección del inhibidores de igual forma, se deben realizar antes de un procedimiento quirúrgico, si los análisis de recuperación no evidencian los resultados esperados y cuando el paciente manifiesta pobre respuesta durante el período postoperatorio.

Los inhibidores pueden clasificarse como de baja respuesta, esto es cuando su nivel se mantiene por debajo de 5 UB/ml, y de alta respuesta cuando el mismo es igual o superior a 5 UB/ml. Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes, pero si no se les trata durante un período prolongado, sus niveles pueden ser mínimos hasta imposibles de detectar, pero pueden generar una respuesta inmune de memoria recurrente, luego de tres a cinco días luego de la aplicación de productos de factor específicos. Por su parte los inhibidores de baja respuesta pueden ser pasajeros y tienden a desaparecer luego de 6 meses de su observación inicial pese a una exposición antigénica reciente con concentrado del factor, pero podrían detectarse con la prueba de Bethesda si ha ocurrido una mala recuperación o si poseen una vida media reducida, luego de infusiones con concentrado del factor de coagulación.

Respecto al manejo de las hemorragias de los pacientes con inhibidores, este debe realizarse en la consulta en el centro experimentado para el manejo de hemofilia. La elección del producto para tratar la hemorragia se lleva a cabo teniendo en cuenta los títulos de inhibidor, los registros de respuesta clínica al producto, el lugar y la naturaleza de la hemorragia.

Si el paciente posee inhibidores de respuesta baja, éste debe recibir tratamiento con terapia de reemplazo de factor en dosis lo más elevadas posible, con el objetivo de neutralizar el inhibidor con actividad de factor excesiva. Pero si se trata de un paciente con inhibidores de alta respuesta y con títulos bajos, éste puede recibir un tratamiento similar al que se administra durante una emergencia hasta tanto no se genere una respuesta inmune de memoria. Sin embargo, en un paciente con inhibidores de alta respuesta, las probabilidades de contrarrestar su efecto mediante la terapia de reemplazo del factor específica a dosis altas son pocas.

Respecto a los medicamentos alternativos disponibles, se encuentran los agentes de puenteo como el factor VII recombinante activado (rFVIIa) y los concentrados de complejo de protrombina (CCP) además de su forma activada (CCPA). Se ha evidenciado que la eficacia de dos dosis de factor VIIa y una dosis de CCPA para el tratamiento de la hemartrosis es prácticamente equivalente, sin embargo, se debe tener en cuenta la respuesta individual de los pacientes frente a uno u otro producto, por lo cual se recomienda la individualización de la terapia.

Respecto a los pacientes con hemofilia B se espera que desarrollen una respuesta inmune de memoria y un inhibidor del FIX, tratado con complejo de protrombina (activados o no) por cuanto a que éstos contienen FIX. Mientras el riesgo de que un paciente con hemofilia A desarrolle una respuesta inmune de





memoria y un inhibidor cuando se trata con concentrados de complejo de protrombina (activado) variará respecto al concentrado y su contenido de FVIII, que por lo general es mínimo. Se estima que los CCPA resultan en una respuesta anamnésica en aproximadamente 30% de los pacientes con inhibidores del FVIII.

No existe suficiente evidencia para la utilización de las terapias inmunosupresoras en los pacientes con inhibidores.

De otro lado, en relación a las reacciones alérgicas en los pacientes con hemofilia B, hasta el 50% de estos pacientes pueden presentar reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxia, las cuales se generan a partir de la administración de FIX. Estas reacciones son el primer síntoma de desarrollo de inhibidores.

Los pacientes con hemofilia B recientemente diagnosticada, en particular aquellos con antecedentes familiares y/o defectos genéticos que los predisponen al desarrollo de inhibidores, deberán recibir atención en un entorno clínico u hospitalario con capacidad para tratar reacciones alérgicas graves durante los primeros 10 a 20 tratamientos con concentrados de FIX. Pueden aparecer reacciones más adelante, pero éstas podrían ser menos graves.

En los pacientes con hemofilia A grave, la erradicación de los inhibidores es, a menudo, posible mediante una terapia de inducción de la tolerancia inmune. La recomendación actual de iniciar de inmediato ITI en los pacientes con inhibidores, contrasta con la práctica anterior, donde la mayoría de los médicos esperaban hasta que el título del inhibidor hubiera caído a un valor de  $<10$  UB. La tendencia de iniciar ITI lo antes posible después de que aparece el inhibidor es para evitar hemorragias en los pacientes con altos títulos pre-ITI y con la esperanza de suprimir la maduración de las células plasmáticas de larga vida y la respuesta inmune anti-FVIII con la producción de inhibidores (10).

Ha sido una práctica común usar el mismo concentrado de FVIII para ITI con el cual el paciente desarrolló originalmente el inhibidor. Sin embargo, no hay evidencia corroborante para apoyar o refutar esta práctica. De hecho, varios informes sugieren una alta tasa de éxito de ITI cuando se usa un FVIII /FvW derivado de plasma (pd) para ITI en los pacientes que desarrollan un inhibidor con rFVIII. Sin embargo, dada la falta de estudios aleatorizados que comparen la eficacia de los diferentes tipos de FVIII para ITI, actualmente no se puede recomendar un producto o tipo de FVIII específico para aquellos pacientes con primera ITI (11).

Las dosis recomendadas para iniciar la ITI, dependen de los factores de riesgo presentes para fallar a la ITI, tales como un título histórico del inhibidor  $> 200$  UB/mL, con recientes recomendaciones estratificadas en 4 categorías de riesgo así: para los de muy buen pronóstico, títulos históricos del inhibidor  $<25$  UB y buen pronóstico con 25UB a  $<200$ , iniciar con dosis de Factor VIII 50UI/kg tres veces por semana o 100 UI/kg/día; para los de pobre pronóstico con títulos históricos del inhibidor 200 a  $<1000$ UB y los de muy pobre pronóstico con títulos  $>1000$ UB, empezar la ITI con Factor VIII a dosis de 200UI/kg día. El límite de 25 UB se eligió como el estudio International (I) mostró que la probabilidad de éxito de ITI era estadísticamente mucho mayor si los pacientes tenían un título máximo de inhibidor pre-ITI de  $<23$  vs  $\geq 23$  UB. Dada la naturaleza incómoda de 23 UB, se elige 25 UB. La elección de 200 UB provino de Di Michele et al, quienes usaron esto en el estudio International (I) ITI, mientras que la elección de  $> 1000$  UB como un grupo de pronóstico muy pobre se basa en la experiencia personal de los miembros del Grupo FIT. Los nuevos grupos pronósticos se traducen en nuevas recomendaciones de selección del régimen inicial de ITI (10).

La respuesta a la ITI podría ser menos favorable en los pacientes con hemofilia leve o moderada. La experiencia con la terapia de ITI en los pacientes con hemofilia B e inhibidores es limitada. Los principios de



tratamiento en estos pacientes son similares, pero el porcentaje de éxito es mucho menor, especialmente en las personas cuyos inhibidores están relacionados con una diátesis alérgica.

Los pacientes con hemofilia B e inhibidores y antecedentes de reacciones alérgicas graves al FIX podrían desarrollar durante la terapia de ITI un síndrome nefrótico, el cual no siempre es reversible al suspender la terapia. Se ha informado que otros tratamientos alternativos, incluso las terapias inmunosupresoras, son exitosos en estos casos. Para la gran mayoría de los pacientes, el cambio de productos no ocasiona el desarrollo de inhibidores. Sin embargo, en casos poco comunes, los pacientes previamente tratados han desarrollado inhibidores con la administración de nuevos concentrados de FVIII. En dichos pacientes, el inhibidor por lo general desaparece después de suspender el producto nuevo. Debe vigilarse a los pacientes que cambian a un nuevo concentrado del factor para detectar el desarrollo de inhibidores.

### **Infecciones transmitidas a través de las transfusiones y otras complicaciones relacionadas con las infecciones**

El avance en el desarrollo de los concentrados del factor recombinante, principalmente en los países desarrollados, ha conllevado a disminuir de forma significativa el riesgo de infección, sin embargo, el reto se centra actualmente en el desarrollo de técnicas para eliminar los virus sin envoltura lipídica y los priones.

#### **Principios del manejo de infecciones por VIH en hemofilia**

Toda persona con diagnóstico de hemofilia que reciba derivados del plasma, que no son sometidos a procesos adecuados de inactivación viral, de acuerdo al programa de hemovigilancia, deben realizarse una prueba de VIH al menos una vez cada 6 meses a 1 año, siempre y cuando esté clínicamente indicado.

No existe diferencia respecto al diagnóstico, asesoramiento, tratamiento inicial y monitoreo del VIH, así como el tratamiento de las complicaciones asociadas al VIH de las personas con hemofilia infectadas con el virus que los que se aplican para la población no hemofílica. Tampoco existe contraindicación respecto al uso de medicamentos contra el VIH en estos pacientes.

#### **Principios del manejo de infecciones por VHC en hemofilia**

De acuerdo con las guías para el tratamiento de la hemofilia de la Federación Mundial de la Hemofilia, la evaluación del VHC en las personas con hemofilia debe incluir: serología anti-VHC para determinar la exposición; reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección del VHC en los pacientes que son antiVHC positivos; establecer el genotipo del VHC en los pacientes con un resultado positivo en la PCR para la detección de VHC; análisis de la función hepática y evaluación no invasiva para detectar fibrosis y estudiar la arquitectura del hígado.

Así mismo, el tratamiento estándar actual del VHC es interferón pegilado (PEG-INF) y ribavirina, con una respuesta virológica sostenida en 61% de las personas con hemofilia.

En el caso de la coinfección con el VIH y el genotipo 1 del VHC se espera una respuesta más baja a la terapia anti-VHC. Cuando no se puede lograr erradicar el VHC, se recomienda vigilar en forma regular (cada 6 a 12 meses) para detectar complicaciones hepáticas terminales.

#### **Principios del manejo de infecciones por VHB en hemofilia**

Toda persona con diagnóstico de hemofilia que reciba derivados de plasma que no son sometidos a procesos adecuados de inactivación viral, de acuerdo al programa de hemovigilancia, deben realizarse una prueba de VIH al menos una vez cada 6 meses a 1 año, siempre y cuando esté clínicamente indicado.



La infección activa de VHB debe ser manejada de acuerdo con las guías y los protocolos locales que se aplican a las enfermedades infecciosas.

Las personas sin inmunidad al VHB deben recibir la vacuna contra la hepatitis B. Luego de recibirla, se debe volver a controlar la seroconversión.

Las personas con hemofilia que no se han seroconvertido deben volver a vacunarse con una dosis doble de la vacuna contra la hepatitis B.

### **Principios del manejo de infecciones bacterianas en hemofilia**

Los factores de riesgo de infecciones bacterianas en las personas con hemofilia son la inserción del catéter para el acceso venoso, la artroplastia quirúrgica y otras intervenciones quirúrgicas.

En general, se debe evitar la aspiración articular para tratar la hemartrosis, salvo que se realice habiéndose aplicado una cobertura adecuada de reemplazo del factor y con estrictas precauciones de asepsia para prevenir infecciones.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **SRIVASTAVA** A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* [Internet]. enero de 2013 [citado el 27 de agosto de 2018];19(1):e1-47. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776238>
2. **MINISTERIO** de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Protocolo Clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores [Internet]. Bogotá; 2015 [citado el 27 de agosto de 2018]. Recuperado a partir de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf>
3. **DIMICHELE** DM. Inhibidores en Hemofilia: Información Básica. 2008 [citado el 27 de agosto de 2018];7(7). Recuperado a partir de: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
4. Cuenta de Alto Costo. Hemofilia Consenso basado en evidencia: Indicadores necesarios para evaluar los resultados en gestión del riesgo en pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B para aseguradores y prestadores en Colombia [Internet]. Bogotá; 2015 [citado el 28 de agosto de 2018]. Recuperado a partir de: [www.cuentadealtocosto.org](http://www.cuentadealtocosto.org).
5. **SRIVASTAVA** A. Brewer A. Mauser-Bunschoten E. Key N. Kitchen S. Llinás A. Ludlam C. Mahlangu J. Mulder K. Poon M. Street A. Guías para el tratamiento de la hemofilia, segunda edición. Federación Mundial de Hemofilia. Blackwell Publishing Ltd., 2012.
6. W Keith Hoots, MD, Amy D Shapiro, MD, Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia, Review, UpToDate, Actualizado el 16 de julio de 2019. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20hemophilia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20hemophilia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2)
7. **TAKETOMO** CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook*. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
8. **GALEN**, Karin & Engelen, Eveline & Mauser-Bunschoten, Evelien & Es, Robert & Schutgens, Roger. (2019). Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. 10.1002/14651858.CD011385.pub3.
9. **SOSSA**, Claudia & Wandurraga, E. & Peña, A. & Jiménez, S. & Salazar, L. & Ochoa, Miguel & Luna-González, María & Ortiz, M. & Morales, K. & Ayala-Castillo, M. & Reyes, D. & Chalela, C.. (2018). Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia*. 24. 10.1111/hae.13516.
10. **CARCAO**, Manuel & Ettingshausen, C. & Santagostino, Elena & Oldenburg, Johannes & Liesner, Ri & Nolan, Beatrice & Batorova, Angelika & Saturnino, Haya & Young, Guy. (2019). The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 25. 10.1111/hae.13762.
11. **NAKAR**, Charles & Shapiro, Amy. (2019). Hemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. *Transfusion and Apheresis Science*. 10.1016/j.transci.2019.08.008.



## **CUENTA DE ALTO COSTO**

---

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

Este documento fue realizado en caracteres Avenir Next  
en el mes de noviembre de 2019

Bogotá, D. C., Colombia



**CUENTA DE ALTO COSTO**

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo



**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL  
MINISTERIO DE HACIENDA Y CRÉDITO PÚBLICO