

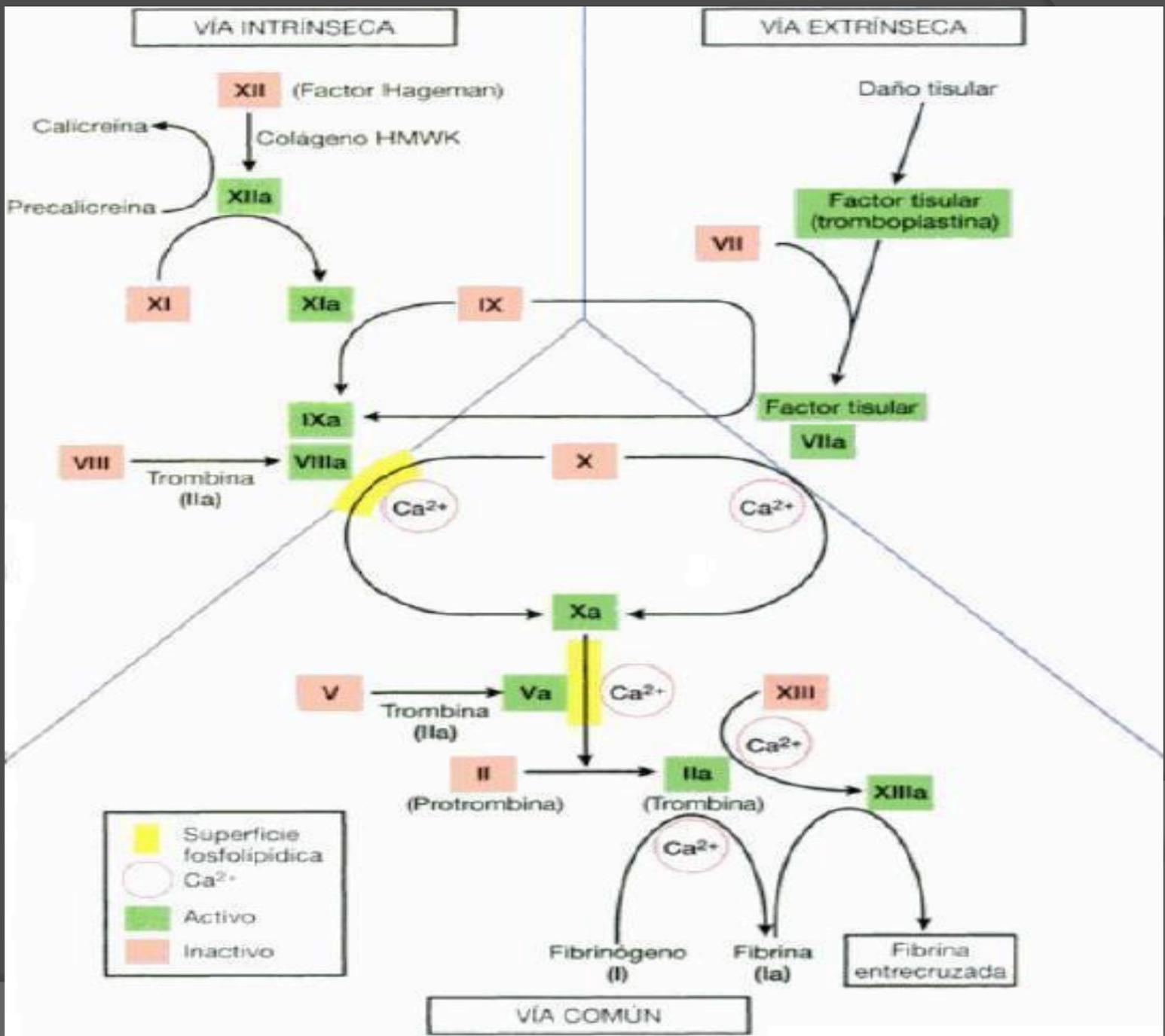


**RED LAPI**

RED LATINO AMERICANA  
de Profilaxia y Inmunotolerancia en Hemofilia

Dr. WILLY QUIÑONES CHOQUE  
HEMATOLOGO

# HEMOFILIA

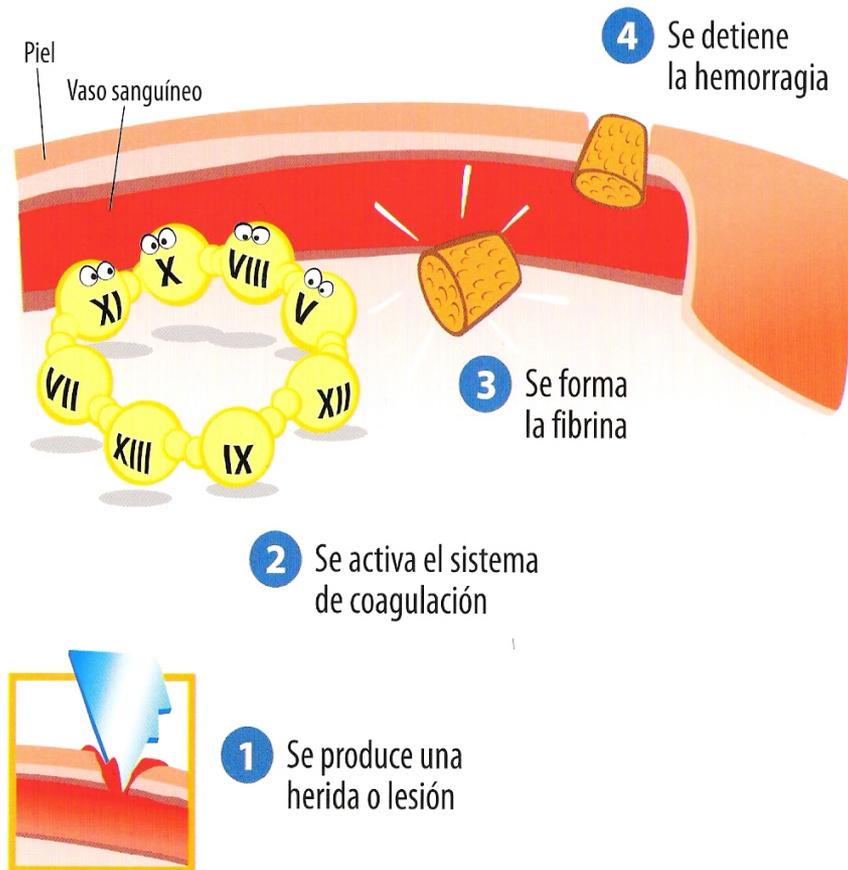


# HEMOFILIA

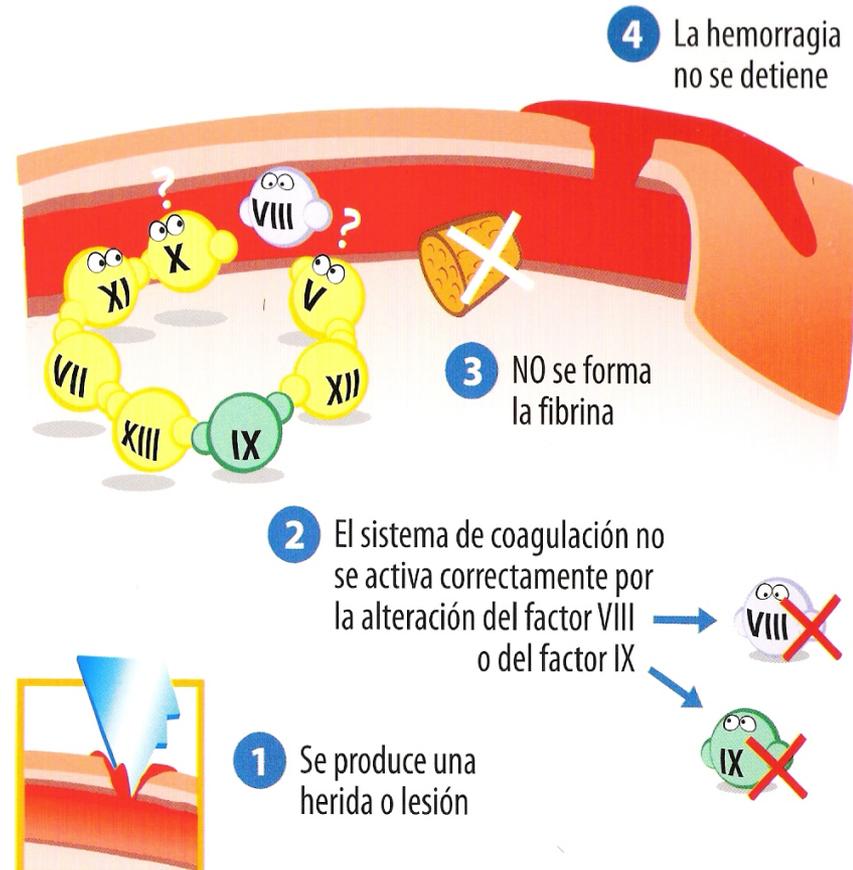
- La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (en el caso de la hemofilia A) o del factor IX (FIX) (en el caso de la hemofilia B).
- La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos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

# ¿Qué es la hemofilia?

## Persona sin hemofilia



## Persona **con** hemofilia



- La hemofilia tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos.
- Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la FMH cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos [1].

- La hemofilia A es mas frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia.

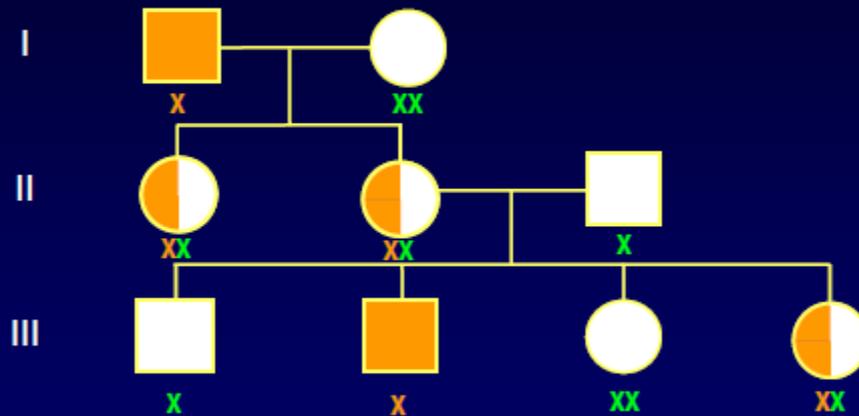
GENETICA

- ⦿ Por lo general, la hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno.
- ⦿ No obstante, los genes del *F8* como del *F9* (***cromosoma sexual X***) son proclives a nuevas mutaciones, y 1/3 de los casos surgen como consecuencia de mutaciones espontaneas cuando no existen antecedentes familiares.



# GENETICA DE LA HEMOFILIA

## Hemophilia Inheritance – X-Linked Recessive



- Hemophilia A

- *F8* gene Xq28

- Hemophilia B

- *F9* gene Xq27



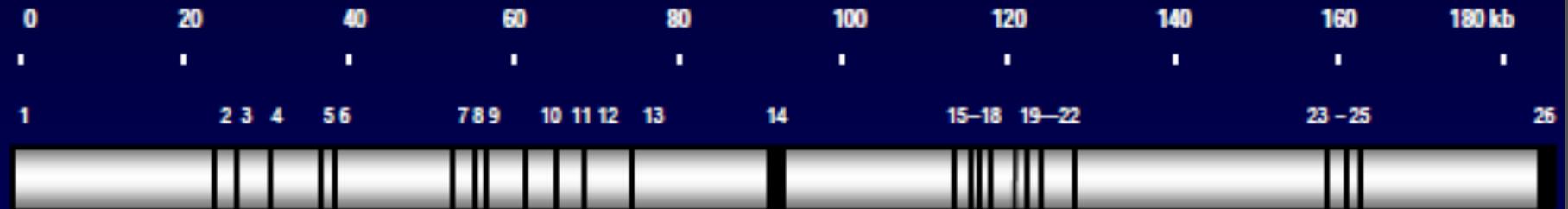
# FACTOR VIII

- ⦿ El gen del F8, que produce factor VIII, es grande tiene 186,000 pares de nucleótidos (186kb).
- ⦿ Consta de 26 exones (zonas que producen la proteína del factor VIII) y 25 intrones (o zonas reguladoras, no codificantes, que se disponen en la secuencia del gen entre los exones)

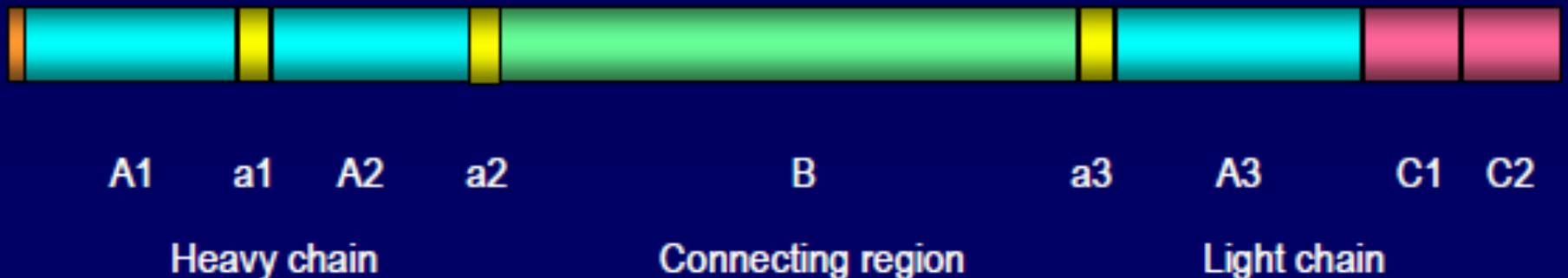
# GENETICA DE LA HEMOFILIA

## Factor VIII Gene and Protein

### *F8* Gene

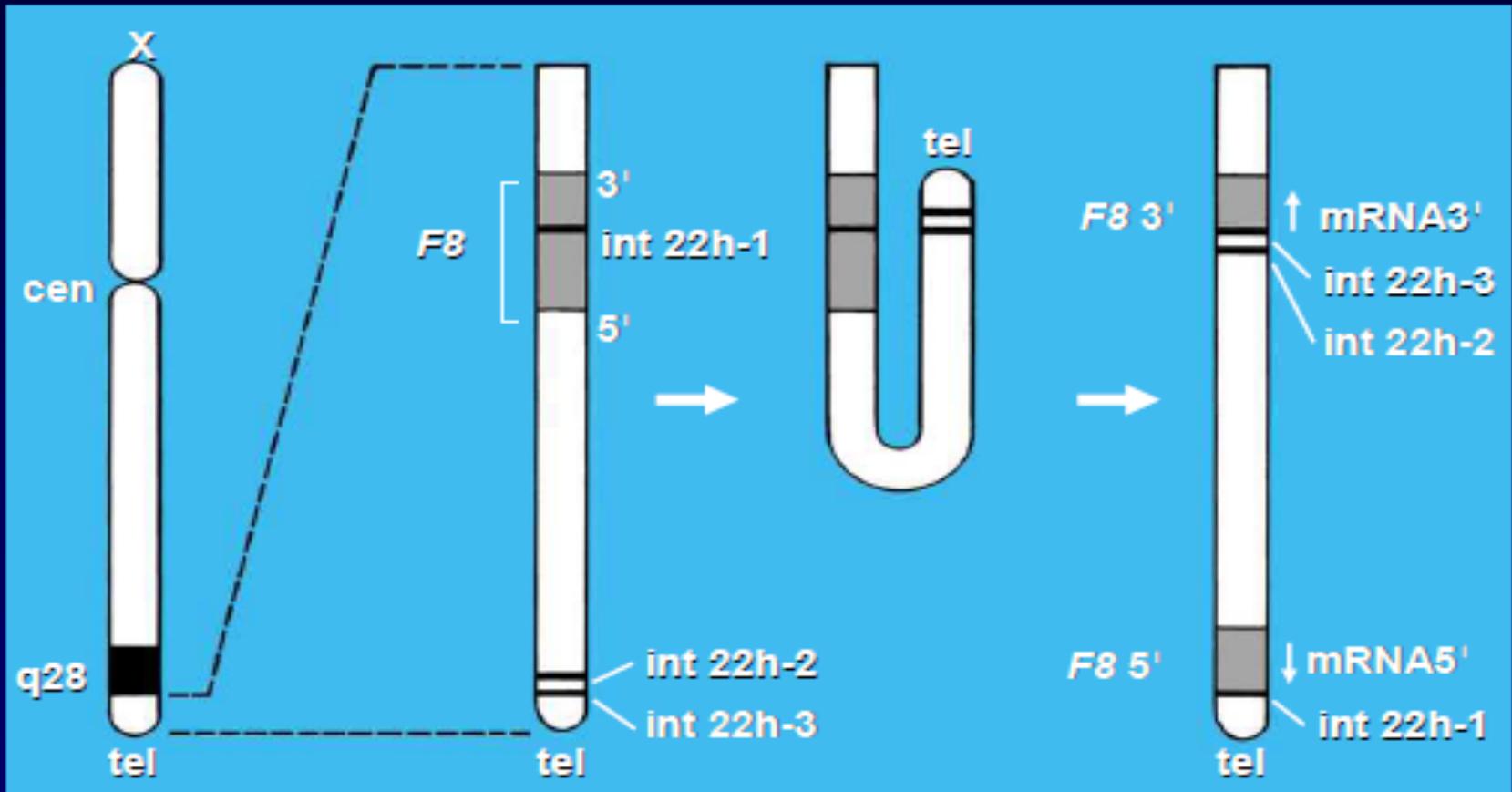


### FVIII Protein



# GENETICA DE LA HEMOFILIA

## *F8* Intron 22 Inversion



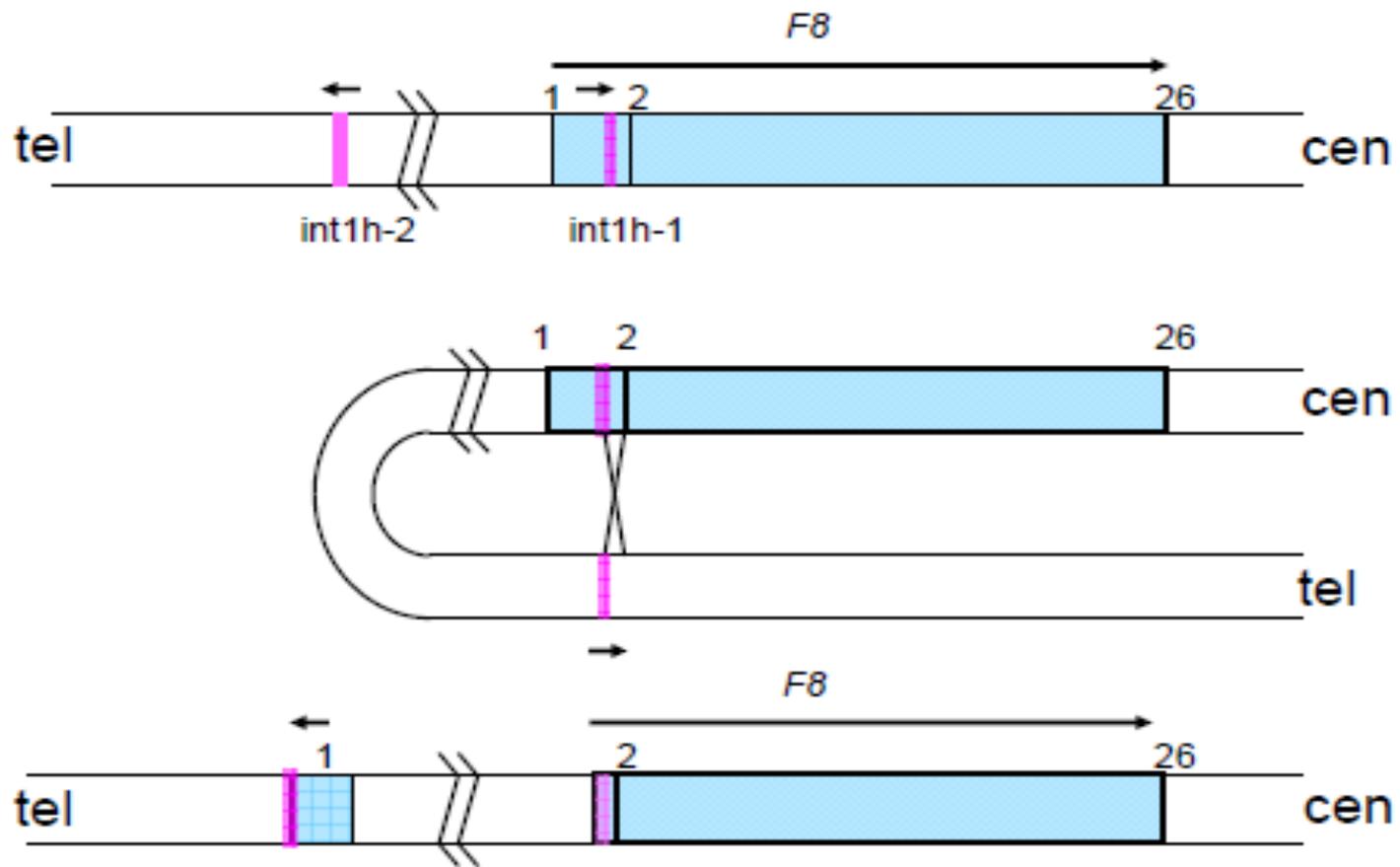
Based on a figure by Tuddenham EGD in Lancet 1994;343:307-8

# GENETICA DE LA HEMOFILIA

## *F8* Intron 22 Inversion

- Results from homologous intrachromosomal recombination
- Inversion mutation occurs *de novo* once per 10,000 male meioses
- Every ejaculate contains at least one sperm with a *F8* intron 22 inversion mutation
- Responsible for 45% of severe hemophilia A

# F8 intron 1 inversion



## *F8* Intron 1 Inversion

- Similar to intron 22 inversion
- 900 bp region 5' to *F8* gene crosses over with homologous region in intron 1
- Results in *F8* gene lacking a promoter and first exon
- Responsible for approx 2% of severe hemophilia A

## Examples of Point Mutation

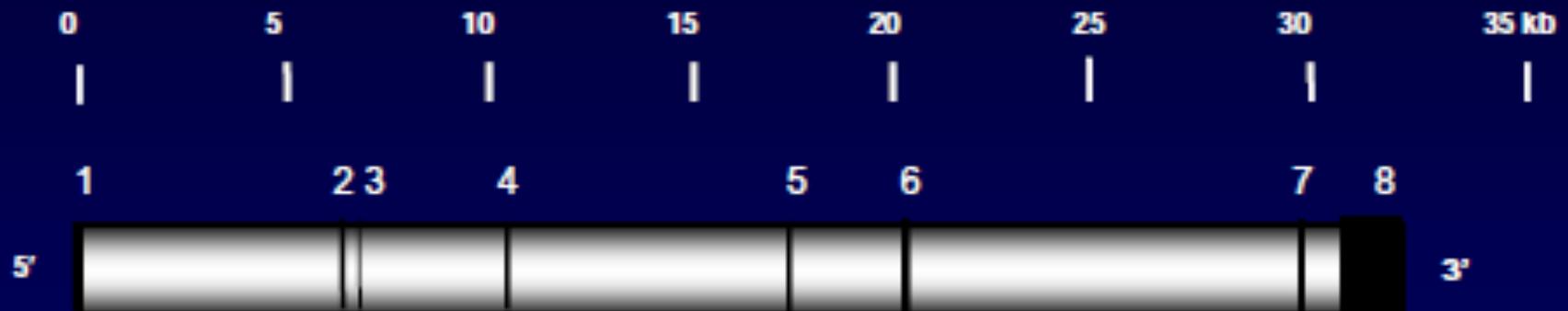
-Cys Arg Lys Lys Thr Gln-	Normal
-TGC CGA AAA AAA ACG CAG -	sequence
- <b>Tyr</b> Arg Lys Lys Thr Gln-	<b>Missense</b>
- <b>TAC</b> CGA AAA AAA ACG CAG-	
-Val <b>Stop</b>	<b>Nonsense</b>
-GTC <b>TGA</b> AAA AAA ACG CAG-	
-Val Arg Lys Lys <b>Arg Met-</b>	<b>Frameshift</b>
-GTC CGA <b>AAA AAA</b> CGC AGT-	(eg A <sub>8</sub> >A <sub>7</sub> )

# FACTOR IX

- El gen F9, que produce el factor IX, es mas pequeño, ya que tiene unos 33,500 pares de nucleotidos (33,5kb).
- Consta de 8 exones y de 7 intrones.
- Las alteraciones mas frecuentes son las deleciones y las mutaciones puntuales del tipo codón de parada.

# Factor IX Gene and Protein

## *F9* Gene



## FIX Protein



Pre Pro

Gla

H

EGF  
B

EGF  
A

Activation

Catalytic serine protease domain

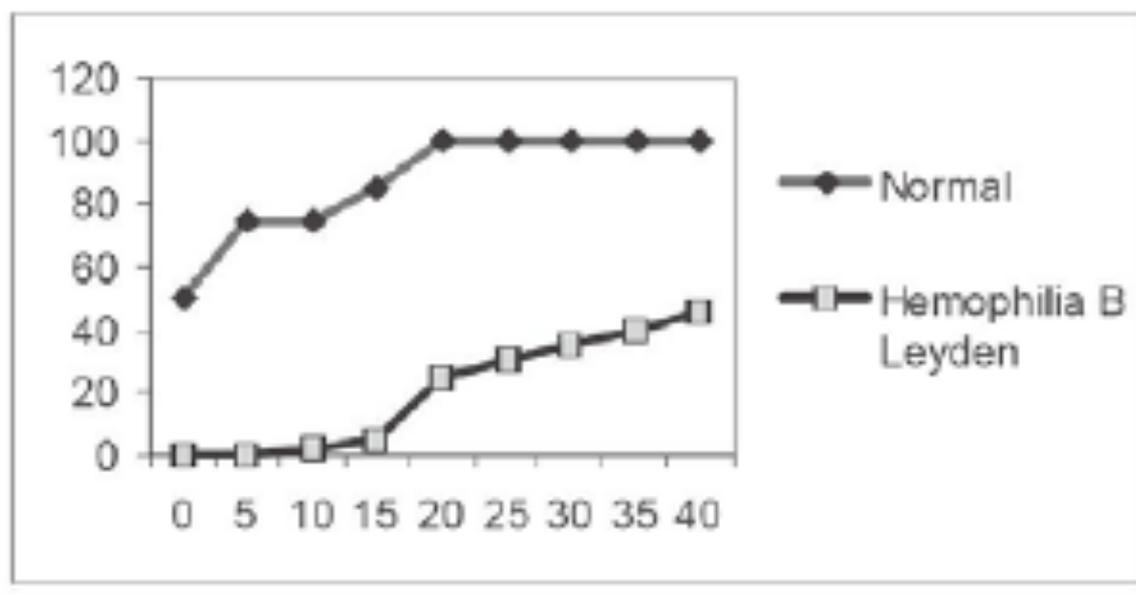
# Hemophilia B Leiden

- Most hemophilia is lifelong disorder of same severity
- Small proportion of hemophilia B patients have FIX levels which increase at puberty
- “Hemophilia B Leiden”

# Factor IX Levels in Normal Males and in Hemophilia B Leiden

Figure 1

Increase of the Factor IX level with age in the normal population and in patients with hemophilia B Leyden.



© World Federation of Hemophilia – Mild Hemophilia (S Schutman 2006)

Hemophilia B Leiden results from specific *F9* promoter mutations

# Manifestaciones Clínicas de la Hemofilia

# MANIFESTACIONES CLINICAS

CUADRO 1-1: RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DE LAS HEMORRAGIAS Y EL NIVEL DEL FACTOR DE COAGULACIÓN [62]

GRAVEDAD	NIVEL DE FACTOR DE COAGULACIÓN	EPISODIOS HEMORRÁGICOS
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.
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.
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.

## CUADRO 1-2: LOCALIZACIÓN DE LAS HEMORRAGIAS EN PACIENTES CON HEMOFILIA [63]

Graves

articulaciones (hemartrosis)

músculos, en especial en los compartimientos profundos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo)

mucosas de la boca, encías, nariz y tracto genitourinario

Que  
ponen en  
riesgo la  
vida

intracraneal

cuello/garganta

gastrointestinal

## CUADRO 1-3: INCIDENCIA APROXIMADA DE LAS HEMORRAGIAS SEGÚN LOCALIZACIÓN

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA	INCIDENCIA APROXIMADA
<p>Hemartrosis</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ más frecuente en de las articulaciones en bisagra: tobillos, rodillas y codos</li><li>▪ menos frecuente en las articulaciones esféricas: hombros, muñecas, cadera</li></ul>	70% a 80%
Músculos	10% a 20%
Otras hemorragias importantes	5% a 10%
Sistema nervioso central (SNC)	<5%











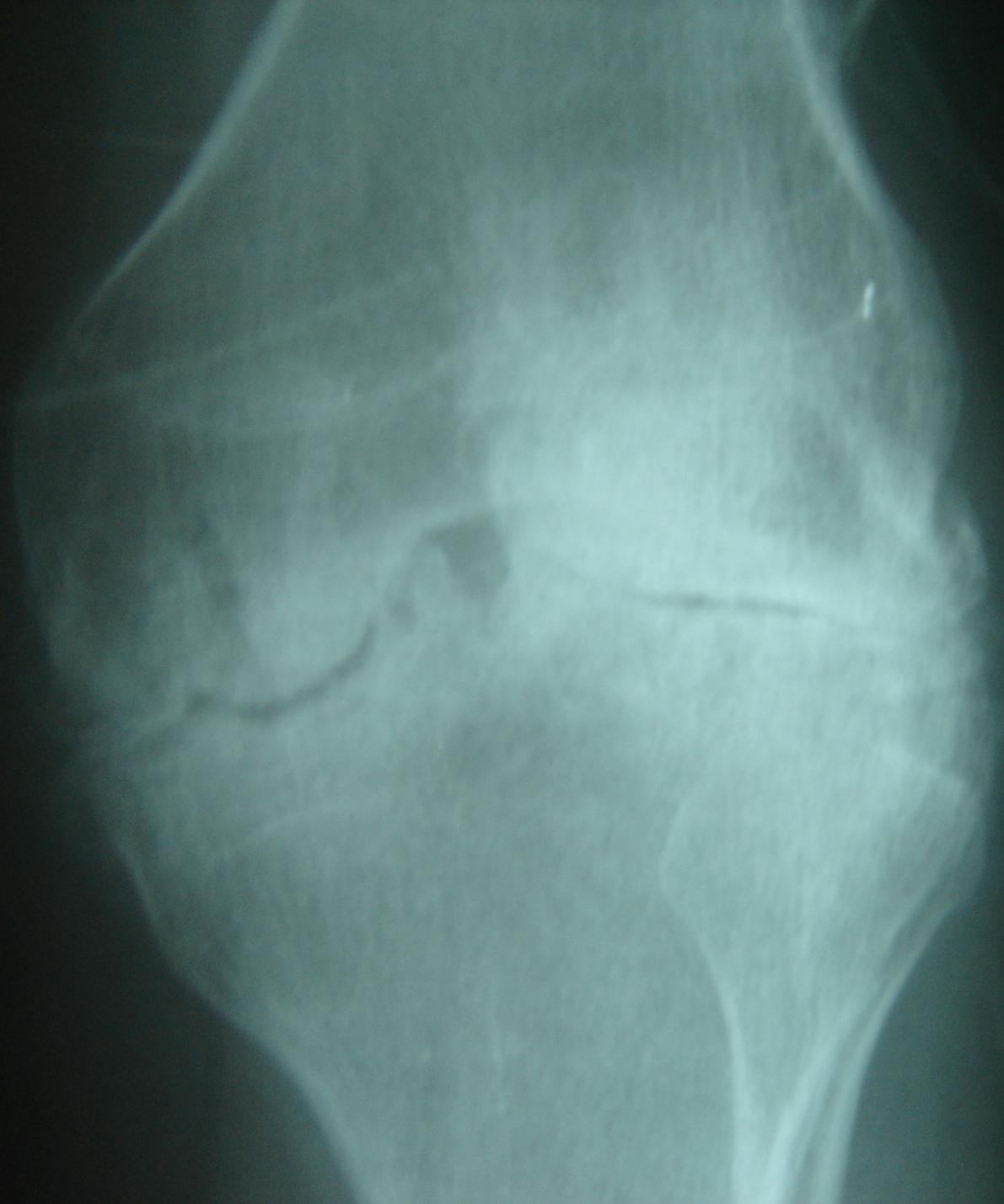
# DRENAJE DE HEMARTROSIS



## ¿Cuáles son los efectos a largo plazo de las hemorragias articulares?

- Las hemorragias repetidas en una articulación ocasionan que la membrana sinovial (el recubrimiento) se inflame y sangre muy fácilmente.
- Después de cada hemorragia, quedan restos de sangre en la articulación. La membrana sinovial deja de producir el fluido aceitoso y resbaloso que ayuda al movimiento de la articulación.
- Lo anterior daña al cartílago liso que cubre los extremos de los huesos. La articulación se torna rígida, dolorosa al moverla e inestable. Se vuelve todavía más inestable a medida que los músculos que la rodean se debilitan.
- Con el tiempo, la mayor parte del cartílago se rompe y parte del hueso se desgasta. Algunas veces, la articulación no se puede mover. Todo el proceso se conoce como **artritis hemofílica**.



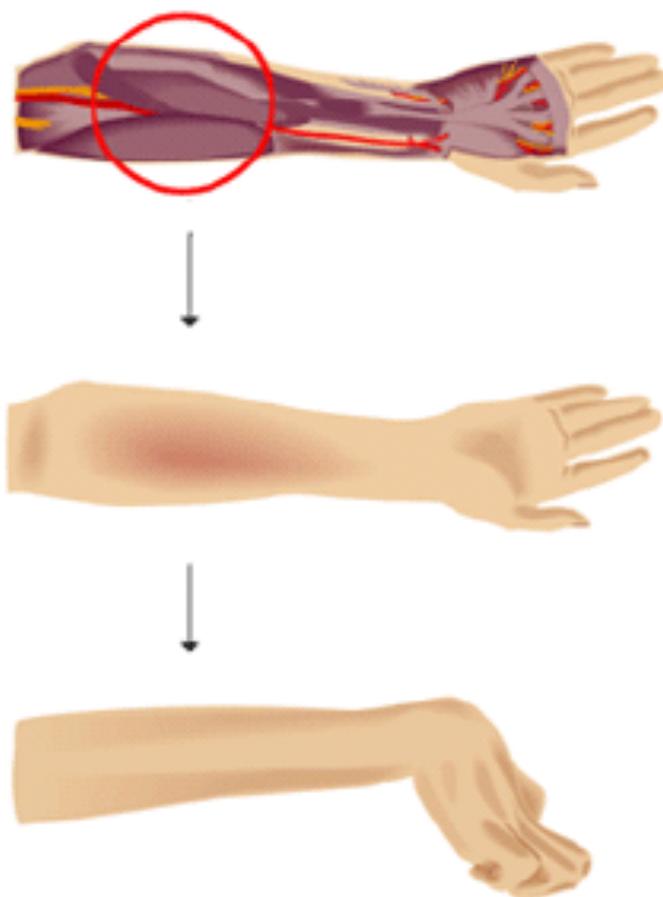


3 12:58PM



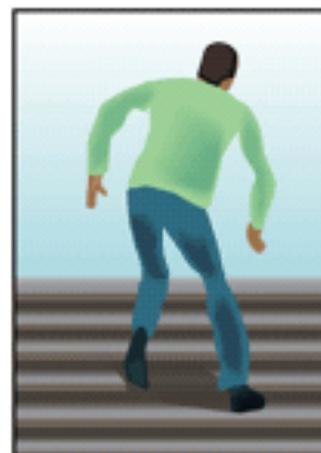
## ¿Qué ocurre durante una hemorragia muscular?

- Durante una hemorragia, el músculo se siente rígido y adolorido.
- La hemorragia causa una inflamación, caliente y dolorosa al tacto. Si la hemorragia está cerca de la piel, podría haber moretones.
- En algunos músculos profundos, la inflamación podría ejercer presión en **nervios** y **arterias**, causando hormigueo y adormecimiento.
- El músculo se contrae para protegerse a sí mismo. Esto se conoce como **espasmo muscular**. Como resultado, las articulaciones que por lo general se mueven con ayuda de dicho músculo no podrán moverse adecuadamente.



## ¿Cuáles son los efectos a largo plazo de las hemorragias musculares?

- Después de hemorragias repetidas, los músculos pueden debilitarse, quedar marcados con cicatrices y encogerse más de lo normal (algunas veces de manera permanente) y ya no podrán proteger a las articulaciones.
- Las articulaciones que se encuentran a los extremos del músculo no podrán moverse adecuadamente y podrían tener hemorragias con mayor frecuencia.
- Si durante las hemorragias musculares los nervios resultan dañados, el músculo podría debilitarse o hasta paralizarse.
- El daño permanente a articulaciones, músculos y nervios afecta la forma en la que una persona se sienta, se pone de pie y camina.



Diagnóstico

# DIAGNOSTICO

CUADRO 3-1: INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE RASTREO

POSIBLE DIAGNÓSTICO	TP	TTPA*	TH	CONTEO PLAQUETARIO
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A o B**	Normal	Prolongado*	Normal	Normal
EvW	Normal	Normal o prolongado*	Normal o prolongado	Normal o bajo
Deficiencia plaquetaria	Normal	Normal	Normal o prolongado	Normal o bajo

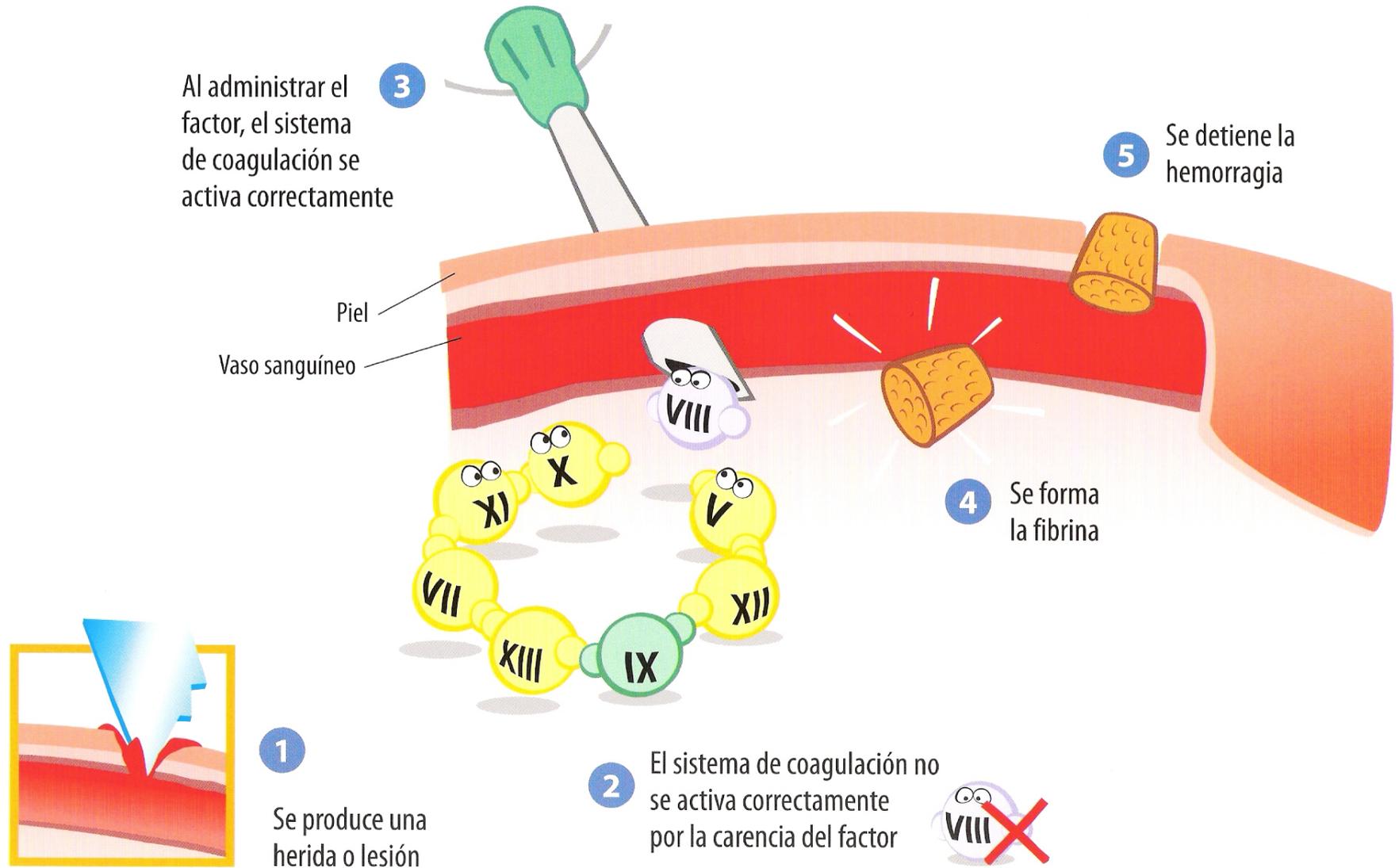
\*Los resultados de la prueba de TTPA dependen en gran medida del método de laboratorio utilizado para el análisis.

\*\*Puede repetirse el mismo patrón ante deficiencias de FXI, FXII, precalicreína o de cininógeno de alto peso molecular.

TRATAMIENTO

- El cuidado debe orientarse principalmente a prevenir y tratar las hemorragias con el factor de coagulación deficiente.

# Tratamiento de la hemofilia



Opciones disponibles para el tratamiento  
de una persona con deficiencia de FVIII  
(hemofilia A)

- CONCENTRADOS DE FACTOR VIII
- Estos productos pueden clasificarse en tres categorías:
  - productos de FVIII intermedios y de alta pureza (PLASMATICOS)  
Productos recombinantes;
  - productos purificados de anticuerpos monoclonales.

# FACTOR VIII

- **Cada unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal infundida intravenosamente elevará el nivel plasmático de FVIII en 2% aprox.**
- **La vida media es alrededor de 8 a 12 horas.**
- **Debe verificarse la dosis calculada midiendo el nivel de factor del paciente.**

# FACTOR VIII

- La fórmula para calcular la dosis para el FVIII es multiplicar:
- $\text{Peso} \times (\text{factor deseado} - \text{Factor pac}) \times 0.5$
- **Ejemplo:  $45 \text{ kg} \times 40$  (% de nivel deseado)  $\times 0.5 = 900$  unidades de FVIII**

# FACTOR VIII

- **El FVIII debe infundirse lentamente por vía intravenosa (IV), a una tasa que no exceda 3 mL por minuto en adultos y 100 unidades por minuto en niños pequeños.**
- **Siempre administre el contenido total de cada ampolleta de FVIII, aún si se excede la dosis calculada.**

## Opciones disponibles para el tratamiento de una persona con deficiencia de FIX (hemofilia B)

### *Concentrados de FIX*

- El concentrado de FIX liofilizado, tratado con calor y preparado comercialmente a partir de plasma se distribuye bajo una gran variedad de marcas.
- Tenemos productos purificados y recombinantes.

# FACTOR IX

- **La vida media es alrededor de 12 a 24 horas.**
- **La fórmula para calcular la dosis para el IX es multiplicar:**
- **Peso x (factor deseado - Fact pac)**
- **Ejemplo: 45 kg x 40 (% de nivel deseado)**

- *Crioprecipitado*

- No debe usarse crioprecipitado para el tratamiento de la hemofilia A. No se recomiendan las preparaciones normales de crioprecipitado porque no han sido inactivadas viralmente. El contenido promedio de FVIII por bolsa es de 60-100 unidades.

# DESMOPRESINA

- ⦿ *Desmopresina (DDAVP)*
- ⦿ La desmopresina, un vasoconstrictor análogo sintético es útil en el tratamiento de personas con hemofilia leve que tienen un nivel de FVIII > de 5%.

# ANTIBRINOLITICOS SINTETICOS

- **El ácido epsilon-aminocaproico (AEAC)** es un agente antifibrinolítico que puede usarse junto con productos de FVIII para trabajos dentales invasores o para el tratamiento de hemorragias bucales.
- No se recomienda para el tratamiento de hemorragias renales.
- La dosis es de 50-100 mg/kg (máximo 6 gramos), cada cuatro a seis horas, durante siete a diez días (máximo 24 gramos en 24 horas).

# ANTIFIBRINOLITICOS SINTETICOS

- **El ácido tranexámico (ATEC ó AT).-**
- Por lo general se requiere una dosis oral de 25 mg/kg cada 8 horas durante 10 días para inhibir la fibrinólisis y permitir la cicatrización de heridas.
- El ácido tranexámico podría preferirse puesto que se requiere una dosis menor y podría ser menos costoso que el AEAC.

**CUADRO 7-1 RECOMENDACIONES DE NIVEL PICO DE FACTOR PLASMÁTICO Y DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN (CUANDO NO HAY UNA RESTRICCIÓN DE RECURSOS CONSIDERABLE) [6]**

TIPO DE HEMORRAGIA	HEMOFILIA A		HEMOFILIA B	
	NIVEL DESEADO (UI/DL)	DURACIÓN (DÍAS)	NIVEL DESEADO (UI/DL)	DURACIÓN (DÍAS)
<b>Articular</b>	40–60	1–2, puede ser más si la respuesta es inadecuada	40–60	1–2, puede ser más si la respuesta es inadecuada
<b>Muscular superficial/ sin compromiso NV (excepto iliopsoas)</b>	40–60	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada	40–60	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada
<b>Iliopsoas y muscular profundo con lesión NV o considerable pérdida de sangre</b>				
▪ inicial	80–100	1–2	60–80	1–2
▪ mantenimiento	30–60	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia	30–60	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
<b>SNC/Cabeza</b>				
▪ inicial	80–100	1–7	60–80	1–7
▪ mantenimiento	50	8–21	30	8–21

<b>Cuello y garganta</b>				
▪ inicial	80-100	1-7	60-80	1-7
▪ mantenimiento	50	8-14	30	8-14
<b>Gastrointestinal</b>				
▪ inicial	80-100	7-14	60-80	7-14
▪ mantenimiento	50		30	
<b>Renal</b>	50	3-5	40	3-5
<b>Laceración profunda</b>	50	5-7	40	5-7
<b>Cirugía (mayor)</b>				
▪ Preoperatorio	80-100		60-80	
▪ Post-operatorio	60-80	1-3	40-60	1-3
	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
<b>Cirugía (menor)</b>				
▪ Preoperatorio	50-80		50-80	
▪ Post-operatorio	30-80	1-5, según el tipo de procedimiento	30-80	1-5, según el tipo de procedimiento

**CUADRO 7-2 RECOMENDACIONES DE NIVEL PICO DE FACTOR PLASMÁTICO Y DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN (CUANDO HAY UNA RESTRICCIÓN DE RECURSOS CONSIDERABLE)**

TIPO DE HEMORRAGIA	HEMOFILIA A		HEMOFILIA B	
	NIVEL DESEADO (UI/DL)	DURACIÓN (DÍAS)	NIVEL DESEADO (UI/DL)	DURACIÓN (DÍAS)
<b>Articular</b>	10–20	1–2 puede ser más si la respuesta es inadecuada	10–20	1–2, puede ser más si la respuesta es inadecuada
<b>Muscular superficial/ sin compromiso NV (excepto iliopsoas)</b>	10–20	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada	10–20	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada
<b>Iliopsoas y muscular profundo con lesión NV o considerable pérdida de sangre</b>				
▪ inicial	20–40		15–30	
▪ mantenimiento	10–20	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia	10–20	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
<b>SNC/Cabeza</b>				
▪ 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

<b>Cuello y garganta</b>				
▪ inicial	30-50	1-3	30-50	1-3
▪ mantenimiento	10-20	4-7	10-20	4-7
<b>Gastrointestinal</b>				
▪ inicial	30-50	1-3	30-50	1-3
▪ mantenimiento	10-20	4-7	10-20	4-7
<b>Renal</b>	20-40	3-5	15-30	3-5
<b>Laceración profunda</b>	20-40	5-7	15-30	5-7
<b>Cirugía (mayor)</b>				
▪ Preoperatorio	60-80		50-70	
▪ Post-operatorio	30-40	1-3	30-40	1-3
	20-30	4-6	20-30	4-6
	10-20	7-14	10-20	7-14
<b>Cirugía (menor)</b>				
▪ Preoperatorio	40-80		40-80	
▪ Post-operatorio	20-50	1-5, según el tipo de procedimiento	20-50	1-5, según el tipo de procedimiento

# Hemorragia intracraneal

- ⦿ La hemorragia, ya sea dentro del cráneo o del canal espinal, daña gravemente los tejidos del sistema nervioso: el hematoma en rápida expansión comprime y daña los tejidos.
- ⦿ Incrementar de inmediato la concentración de factor de coagulación, aun antes de que se documente la hemorragia mediante estudios de imágenes, tales como una tomografía computarizada (CT scan, en inglés).

# Hemorragia intracraneal

La ubicación de la hemorragia intracraneal del SNC puede ser:

- subdural, epidural o **intraparenquimatosa**.
- ⦿ En todos los casos puede deteriorarse rápidamente la función cerebral, presentarse inflamación cerebral y, en las circunstancias más extremas, producirse una hernia en el tronco encefálico y una muerte rápida.

# Hematoma espinal

- La cirugía de descompresión por **laminectomía** podría ser necesaria a cualquier edad para el tratamiento de hematomas que oprimen la médula espinal.
- La terapia con CFC hasta alcanzar concentraciones fisiológicas normales podrían evitar la necesidad de una neurocirugía

# Hemorragia traqueal

- El tiempo entre el momento en que ocurre la lesión y en el que la traquea se comprime podría ser largo, en algunos casos muchas horas.
- Una lesión grave del cuello o una hemorragia **retrofaríngea** provocada por intervenciones quirúrgicas dentales u orales podría desembocar en un hematoma disecante del plano facial.

# Hemorragia gastrointestinal

- Hay un amplio espectro de hemorragias esofágicas y gastrointestinales (GI). Un estudio de 41 episodios hemorrágicos gastrointestinales, realizado en una institución durante un lapso de 10 años, determinó úlcera duodenal (22%) y gastritis (14%) como las causas más comunes [21].
- El **síndrome Mallory-Weiss** también se ha citado como causa de hemorragias del tracto GI superior en pacientes con hemofilia [22].

# Perforación de un órgano o hematoma capsular de una víscera abdominal

- Con frecuencia se cita un traumatismo abdominal contuso como causa de la evolución de una hemorragia intraperitoneal con riesgo de pérdida de sangre masiva y aun exangüe.
- **No obstante, se ha informado** de casos de hemorragia en el interior de una **víscera** que evoluciona hasta la perforación del órgano sin que haya un historial de traumatismo [26, 27].

# Síndrome compartimental y compresión de nervios

- ⦿ Las lesiones que predisponen a esta situación incluyen traumatismo contuso, **canalización arterial con hemorragia iatrogénica debida a la punción y perforación de venas grandes al intentarse la punción venosa.**
- ⦿ la intervención quirúrgica mediante **fasciotomía podría ser la única manera de preservar la función de la extremidad.**

# Emergencias oftalmológicas

- Si una persona presenta sangre en la cámara anterior del ojo o **humor vítreo constituye una situación oftalmológica de emergencia.**
- El glaucoma hemorrágico.
- Elevar al 100%.

## CUADRO 5-1 – DEFINICIÓN DE LAS RESPUESTAS AL TRATAMIENTO DE HEMARTROSIS AGUDA [1]

<b>Excelente</b>	Total alivio del dolor dentro de las 8 horas y/o desaparición de los síntomas de la hemorragia después de la inyección inicial, sin que sea necesario otra terapia de reemplazo dentro de las 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 requiriendo 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 personas con hemofilia que no presentan inhibidores. Es posible que tales definiciones deban modificarse en el caso de pacientes con inhibidores que reciben agentes de puenteo como cobertura hemostática o pacientes que reciben concentrados de factor con una mayor vida media.

## **Cuadro 2: Guías para la atención de emergencia de hemorragias graves en casos de hemofilia A y B**

1. Garantizar la vía aérea, respiración y circulación adecuados mediante una valoración de respiración, pulso y presión arterial (guías básicas de resucitación cardiopulmonar).
2. Lograr acceso venoso tan rápidamente como sea posible.
3. Infundir el FVIII (en caso de hemofilia A) o FIX (en caso de hemofilia B) adecuado, en una dosis que permita alcanzar concentraciones fisiológicas inmediatamente (50 UI/kg de peso corporal de FVIII o 100-120 UI/kg de FIX de alta pureza, respectivamente; 70-80 UI/kg de concentrado de complejo de protrombina en caso de no disponer de FIX de alta pureza).
4. Obtener tomografía computarizada, ecografía u otros estudios de imágenes según sea indicado a fin de determinar la ubicación y la fuente de la hemorragia.

5. Solicitar consulta con el médico asesor adecuado, dependiendo de la ubicación de la hemorragia (e. g., un oftalmólogo en caso de hemorragia en el ojo o alrededor del mismo).
6. Hospitalizar al paciente.
7. Monitorear frecuentemente las concentraciones de FVIII/FIX respectivamente a fin de mantenerlas en el rango fisiológico medio.
8. Continuar las infusiones de bolos frecuentes o infusiones continuas de CFC, ajustadas de acuerdo con las concentraciones plasmáticas de FVIII o FIX, hasta que el episodio hemorrágico agudo se haya resuelto. Las dosis pueden disminuirse una vez que el riesgo de otra hemorragia disminuya considerablemente.
9. Examinar al paciente después de la hospitalización a fin de garantizar que cualquier secuela reciba tratamiento adecuado a largo plazo.

# Recomendaciones en emergencias

- Consulte al centro de tratamiento de hemofilia para recomendaciones adicionales una vez que el paciente se haya estabilizado.
- Debe evitarse el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria, particularmente el ASA y las drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINE), excepto ciertos inhibidores COX-2.
- El uso de analgésicos como paracetamol o acetaminofen es una alternativa segura

# PROFILAXIS

- Se ha demostrado que el reemplazo profilactico de factor de coagulacion resulta util incluso cuando los niveles de factor no logran mantenerse por sobre 1 UI/dl en todo momento

- **La profilaxis previene las hemorragias y la destrucción de las articulaciones y es el objetivo de los tratamientos destinados a preservar las funciones musculoesqueléticas normales. (Nivel 2)**

- La profilaxis no revierte el daño articular establecido; no obstante, disminuye la frecuencia de las hemorragias y puede retrasar la progresión de la enfermedad articular y mejorar la calidad de vida.

**CUADRO 1-4: DEFINICIONES DE LOS PROTOCOLOS DE TERAPIA DE REEMPLAZO DE FACTOR [64]**

PROTOCOLO	DEFINICIÓN
<b>Tratamiento por episodios</b> ("a demanda")	Tratamiento que se aplica cuando hay evidencia clínica de una hemorragia.
<b>Profilaxis continua</b> Profilaxis primaria	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 secundaria	Tratamiento regular 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 hemorragias durante períodos que no excedan 45 semanas por año.

\* 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 = tobillos, rodillas, caderas, codos y hombros.

# Dosis al inicio de la profilaxis

- ⊙ Régimen de dosis altas (Malmo):
  - 25 a 40 U/Kg, iniciando a la edad de 1 a 2 años, independiente de la historia de sangrados
- ⊙ Régimen de dosis intermedias (Holandes):
  - 15 a 25 U/Kg, 2 a 3 veces por semana iniciando después de la 1 hemartrosis
- ⊙ Régimen de reducción de intensidad (Canada):
  - 50 U/Kg semanal, aumentando la frecuencia a 30 U/Kg 2 veces por semana y a 25 U/Kg interdiario dependiendo de la frecuencia de sangrados

# Actividad física

- ⦿ Niños y adolescentes con actividad física vigorosa:
  - El factor debe aumentarse a niveles no hemofílicos (>50%)
  - Algunos pacientes pueden presentar un aumento de la frecuencia de sangrados al iniciar la profilaxis debido a un aumento en la actividad
- ⦿ En adultos la actividad física generalmente está limitada por artrofibrosis, cicatrices de la capsula articular y la sinovia por hemartrosis repetidas
  - Los episodios de sangrado se disminuyen debido a la disminución de la actividad

# Profilaxis Individualizada:

- ⦿ Seleccionar el concentrado
- ⦿ Determinar la dosis y la frecuencia
- ⦿ Variables a tener en cuenta:
  - Rata de sangrados anual                      - Dolor
  - Incapacidad funcional                         -Calidad de vida
  - Nivel de factor VIII
  - Farmacocinética
    - Nivel pico
    - Área bajo la curva
    - Endogenos trombina potencial

# Profilaxis Individualizada:

- ⦿ Metas del paciente en profilaxis:
  - Participación en deportes
  - Asistencia al colegio
  - Grado
  - Trabajo estable
  - Detener el deterioro de las articulaciones comprometidas

⦿ Dosis en cada paciente tener en cuenta:

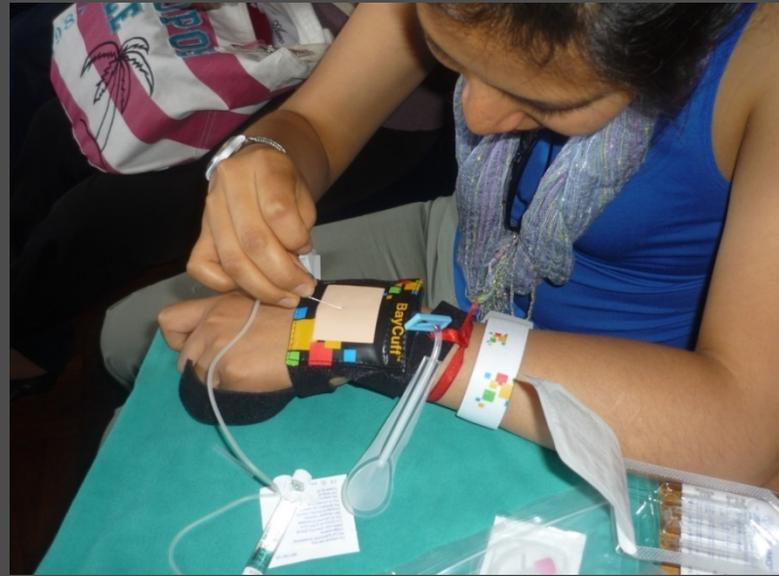
- Farmacocinética
- Fenotipo
- Presencia de articulaciones blanco
- Edad
- Índice de masa corporal
- Actividad física
- Limitaciones económicas
- Culturales

◎ **Una vez se inicia la profilaxis:**

- Monitorización por un centro de hemofilia
- Enfermera, Fisioterapia, Trabajo Social
- Seguimiento estrecho: Telefónico
- Controles en el centro: Anuales

# TALLERES DE AUTOINFUSION









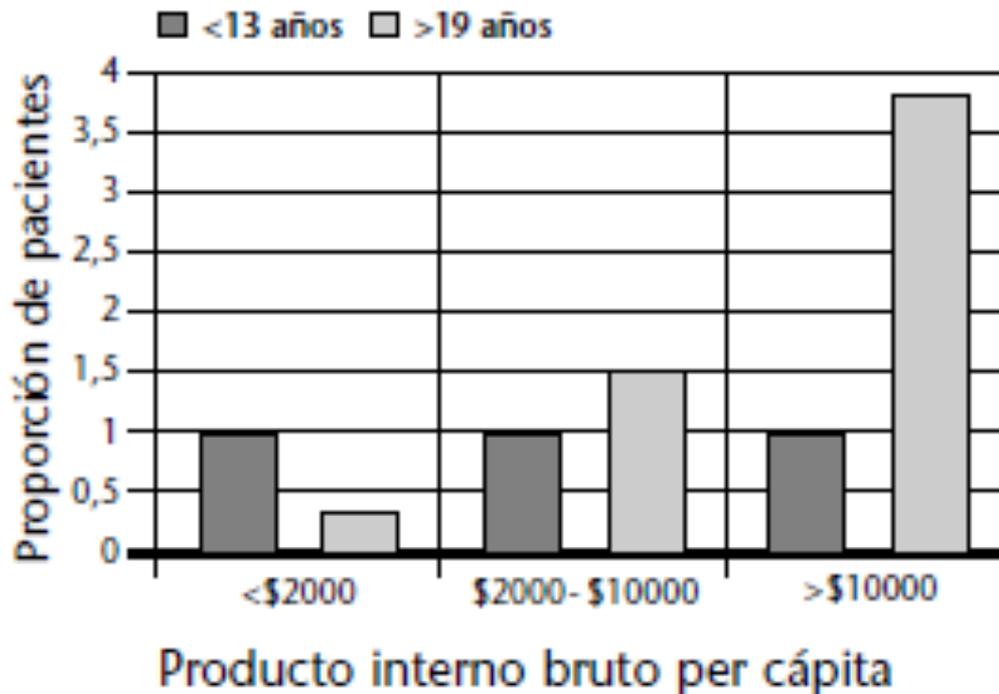






# Esperanza de vida de una persona con hemofilia y la economía de un país

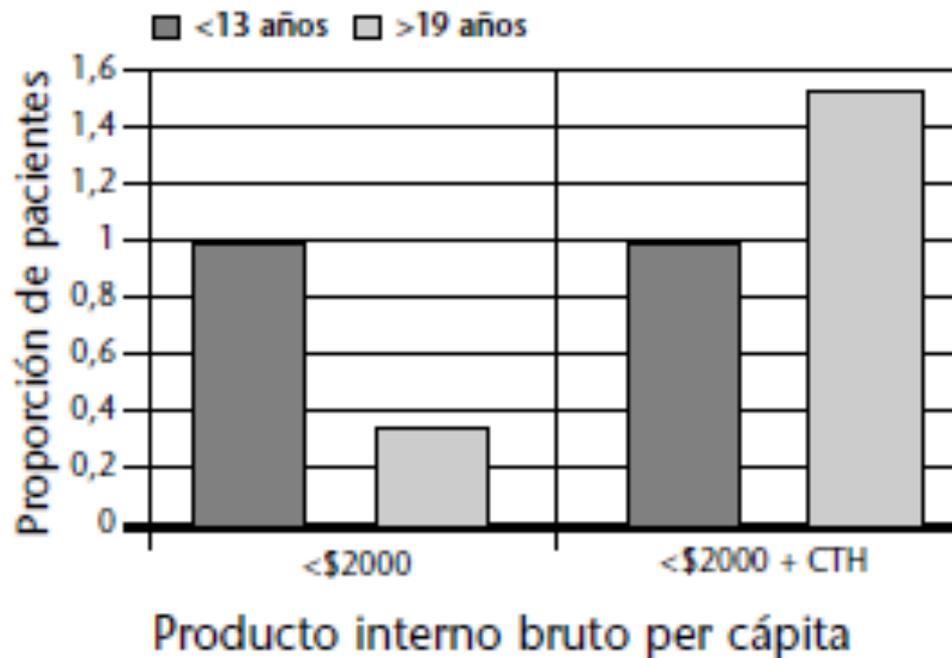
**Cuadro 1. Relación entre la economía (PIB) y el número de pacientes adultos con hemofilia\***



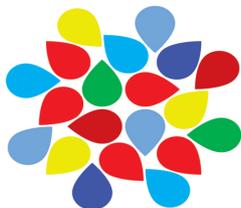
\*Datos de 17 países seleccionados al azar  
Evatt and Robillard, *Haemophilia*

Personas con hemofilia en países con PIB más bajo tienen una esperanza de vida más alta si existe un programa nacional para el cuidado de la hemofilia (centros de tratamiento de hemofilia o CTH)

**Cuadro 2. Efecto de los programas de hemofilia y la economía (PIB) en el número de pacientes\***



\*Datos de países seleccionados al azar  
Evatt and Robillard, *Haemophilia*



**RED LAPI**

RED LATINO AMERICANA  
de Profilaxia y Inmunotolerancia en Hemofilia

FEDERACIÓN MUNDIAL DE  
**HEMOFILIA**

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA  
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE

**Tratamiento para todos**

