



ESTADO PLURINACIONAL DE
BOLIVIA

MINISTERIO DE
SALUD Y DEPORTES

NORMA NACIONAL PARA EL MANEJO INTEGRAL DE LA HEMOFILIA

PUBLICACIÓN
564

Serie: Documentos Técnico Normativos

La Paz - Bolivia
2025



ESTADO PLURINACIONAL DE
BOLIVIA

MINISTERIO DE
SALUD Y DEPORTES

NORMA NACIONAL PARA EL MANEJO INTEGRAL DE LA HEMOFILIA



Serie: Documentos Técnico Normativos

La Paz - Bolivia
2025

R-BO
WH325
M665n
No. 564
2025

Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes. Dirección General de Redes de Servicios de Salud. Programa Nacional de Sangre. Área de Hemofilia.
Norma Nacional para el Manejo Integral de la Hemofilia. /Ministerio de Salud y Deportes; Lissete Bautista Machicado; Zulema Glady Mixto Cano. Coaut. La Paz: Ministerio de Salud y Deportes, 2025.

110p.: ilus. (Serie: Documentos Técnico Normativos No. 564)

Depósito legal: 4-1-685-2025 P.O.

- I. HEMOFILIA A^sdiagnóstico
- II. HEMOFILIA B
- III. TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HEREDADOS
- IV. ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS^scongénito
- V. POLÍTICAS, PLANIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN EN SALUD
- VI. VIGILANCIA SANITARIA^snormas
- VII. POLÍTICA DE SALUD^slegislación y jurisprudencia
- VIII. BOLIVIA
1. t.
2. Serie
3. Bautista Machicado, Lissete; Mixto Cano, Zulema Glady. Coaut.

“NORMA NACIONAL PARA EL MANEJO INTEGRAL DE LA HEMOFILIA”

Área de Hemofilia, Programa Nacional de Sangre de la Dirección General de Redes de Servicios de Salud, Edificio Torre Azul N° 2665 piso 13°, Final avenida 20 de octubre Esquina calle campos, Zona Sopocachi Bajo.

Telf.: 2126046

<http://www.minsalud.gob.bo>

R.M. N° 0440 del 24 de septiembre de 2025

Depósito legal: 4-1-685-2025 P.O.

Elaboración y apoyo técnico: (Anexo Editorial)

Área de Hemofilia, Programa Nacional de Sangre de la Dirección General de Redes de Servicios de Salud.

Diseño y Diagramación:

Unidad de Comunicación - Ministerio de Salud y Deportes.

Revisión (Anexo Editorial):

Programa Nacional de Sangre

Revisión Final:

Dr. Yecid Ramiro Humacayo Morales – Director General de Redes de Servicios de Salud.

Comité Técnico de Revisión de Publicaciones CTRP/DGPPS

Comité de identidad Institucional y Publicaciones CIIP/VGSS

- Dra. Mariana Camila Ramírez López
- Dra. Vilma Patricia Gutierrez Caceres
- Dr. Juan Marcos Rodríguez Morales
- Tec. Rodrigo Omar Chipana Cortez
- Dr. Reynaldo Aguilar Álvarez
- Tec. Marcelo Martinez Quisbert
- Dra. Yhenny Jimena Apaza Kapquique

La Paz, Área de Hemofilia, Programa Nacional de Sangre dependiente de la Dirección General de Redes de Servicios de Salud - Comité de Identidad Institucional y Publicaciones – Viceministerio de Gestión del Sistema Nacional de Salud - Ministerio de Salud y Deportes – 2025

© Ministerio de Salud y Deportes 2025

Esta publicación es propiedad del Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional de Bolivia, se autoriza su reproducción, total o parcial, siempre que no sea con fines de lucro, a condición de citar la fuente y la propiedad.

Impreso en Bolivia.

**MINISTERIO DE SALUD
Y DEPORTES**

AUTORIDADES NACIONALES

Maria Renée Castro Cusicanqui
MINISTRA DE SALUD y DEPORTES

Dra. Mariana Camila Ramirez López
**VICEMINISTRA DE GESTIÓN
DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

Dr. Max Francisco Enríquez Nava
**VICEMINISTRO DE PROMOCIÓN, VIGILANCIA
EPIDEMIOLÓGICA Y MEDICINA TRADICIONAL**

Soraya Karen Palenque Gutierrez
VICEMINISTRA DE DEPORTES

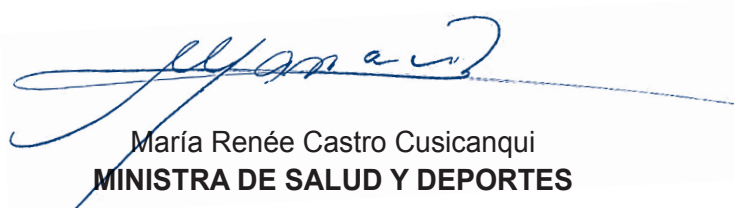
Dr. Yecid Ramiro Humacayo Morales
**DIRECTOR GENERAL DE REDES
DE SERVICIOS DE SALUD**

PRESENTACIÓN

La Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia establece el ejercicio pleno del derecho a la salud y garantiza el acceso a una atención de salud universal, integral y de calidad para toda la población. Este principio se materializa a través del Sistema Nacional de Salud, en el marco de la Política de Salud Familiar Comunitaria Intercultural (SAFCI), que prioriza la promoción de la salud y la prevención de enfermedades en los tres niveles de atención, integrando además el conocimiento y las prácticas de la medicina tradicional ancestral.

En este contexto, y con el objetivo de fortalecer el Sistema Nacional de Salud, el Programa Nacional de Sangre (PNS), dependiente de la Dirección General de Redes de Servicios de Salud, presenta la Norma Nacional para el Manejo Integral de la Hemofilia. Este documento técnico y normativo proporciona al personal de salud las directrices necesarias para una atención integral, segura y continua de la hemofilia, y será de aplicación obligatoria en todos los establecimientos de salud de los tres niveles del Sistema Nacional de Salud.

Su implementación representa un avance significativo en la consolidación de una atención especializada y de calidad para las personas con hemofilia en el país, contribuyendo de manera sustancial al logro de los objetivos establecidos en los planes nacionales y sectoriales de salud. Reafirma, además, el compromiso del Ministerio de Salud y Deportes con la mejora continua de la salud pública y el bienestar de toda la población boliviana.



María Renée Castro Cusicanqui
MINISTRA DE SALUD Y DEPORTES

24 SEP 2025

VISTOS Y CONSIDERANDO:

Que, el Parágrafo I del Artículo 35 de la Constitución Política del Estado, dispone que, el Estado en todos sus niveles, protegerá el derecho a la salud, promoviendo políticas públicas orientadas a mejorar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso gratuito de la población a los servicios de salud.

Que, el Artículo 37 del Texto Constitucional, determina que, el Estado tiene la obligación indeclinable de garantizar y sostener el derecho a la salud, que se constituye en una función suprema y primera responsabilidad financiera. Se priorizará la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades.

Que, los incisos a) y c) del Artículo 3 de la Ley Nº 3131, de 8 de agosto de 2005, del Ejercicio Profesional Médico, establecen dentro los principios: la profesión médica está consagrada a la defensa de la vida, cuidado de la salud integral de la persona, familia y comunidad; el médico en el ejercicio de su profesión actuará con autonomía e independencia, guiado por normas y protocolos vigentes.

Que, el inciso a) del Artículo 13 de la Ley Nº 3131, prevé dentro los derechos del paciente recibir atención médica, humanizada y de calidad.

Que, el numeral 1 del Parágrafo I del Artículo 81 de la Ley Nº 031, de 19 de julio de 2010, Marco de Autonomías de Descentralización "Andrés Ibáñez", dispone dentro las competencias asignadas al nivel central del Estado elaborar la política nacional de salud y las normas nacionales que regulen el funcionamiento de todos los sectores, ámbitos y prácticas relacionados con la salud.

Que, la Ley Nº 754, de 27 de octubre de 2015, de Dotación Gratuita de Medicamentos Antihemofílicos, que establece la dotación gratuita de medicamentos antihemofílicos factor VIII y IX, para pacientes con hemofilia que no cuenten con seguro de salud y que reciben tratamiento en establecimientos de salud públicos, a fin de garantizar el acceso a la salud de las bolivianas y bolivianos.

Que, el Artículo 3 del Código de Salud aprobado por Decreto Ley Nº 15629, de 18 de julio de 1978, preceptúa que corresponde al Poder Ejecutivo a través del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública, al que este Código denominará Autoridad de Salud, la definición de la política nacional de salud, la normación, planificación, control y coordinación de todas las actividades en todo el territorio nacional, en instituciones públicas y privadas sin excepción alguna.

Que, el Artículo 2 del Decreto Supremo Nº 28562, de 22 de diciembre de 2005, Reglamento a la Ley Nº 3131, del Ejercicio Profesional Médico, determina que todo el Sistema Nacional de Salud se regirá por la normativa vigente elaborada y validada por el Ministerio de Área de Salud.

Que, el Artículo 5 del Decreto Supremo Nº 29601, de 11 de junio de 2008, establece que el modelo de atención de Salud Familiar Comunitaria Intercultural, es el conjunto de acciones que facilitan el desarrollo de procesos de promoción de la salud, prevención, tratamiento y rehabilitación de la enfermedad de manera eficaz, eficiente y oportuna en el marco de la horizontalidad, integralidad e interculturalidad, de tal manera que las políticas de salud se presentan y articulan con las personas, familias y la comunidad o barrio.

Que, el inciso w) del Parágrafo I del Artículo 14 del Decreto Supremo Nº 4857, de 06 de enero de 2023 señala como atribución de las Ministras y los Ministros del Órgano Ejecutivo, emitir Resoluciones Ministeriales, así como bi-ministeriales y multiministeriales en coordinación con las Ministras (os) que correspondan, en el marco de sus competencias.

Que, los incisos b) y o) del Artículo 84 del Decreto Supremo Nº 4857, determinan como atribuciones de la Ministra (o) de Salud y Deportes, en el marco de las competencias asignadas al nivel central por la Constitución Política del Estado ejercer la rectoría, regulación y conducción sanitaria del sistema de salud; Elaborar normas y reglamentos para el ejercicio de la profesión en el sector de salud.

Que, mediante Acta de Reunión del Comité de Coordinación Técnica (COCOTEC), de 18 de enero de 2024, se valida el documento técnico normativo: "Norma Nacional para el Manejo Integral de la Hemofilia".



Que, a través del Acta de Comité de Identidad Institucional y Publicaciones, de 17 de julio de 2025, se da la aprobación al documento técnico normativo: "Norma Nacional para el Manejo Integral de la Hemofilia", asignando el número de publicación N° 564, dentro la serie Documentos Técnico Normativo.

Que, mediante el Informe Técnico MSyD/VGSNS/DGRSS/PNS/IT/139/2025, de 25 de agosto de 2025, el Programa Nacional de Sangre, concluye manifestando que el documento: "Norma Nacional para la Atención Integral de la Hemofilia", cuenta con la validación del Comité de Coordinación Técnica, Comité de Identidad Institucional y Publicaciones, Servicios Departamentales de Salud, Sociedad Boliviana de Hematología y Hemoterapia, Fundación Nacional y Asociaciones de Pacientes con Hemofilia; por lo que, es fundamental contar con la emisión de la Resolución Ministerial, permitiendo difundir el documento para su cumplimiento, mejorando la calidad de atención en los establecimientos de salud y calidad de vida de los pacientes de hemofilia.

Que, a través del Informe Legal MSyD/DGAJ/UAJ/IL/1260/2025, de 15 de septiembre de 2025, la Dirección General de Asuntos Jurídicos, manifiesta que es procedente la emisión de la Resolución Ministerial que apruebe el documento técnico normativo: "Norma Nacional para el Manejo Integral de la Hemofilia", asignado con el número de publicación N° 564, en cumplimiento a lo dispuesto en los incisos b) y o) del Artículo 84 del Decreto Supremo N° 4857, de 6 de enero de 2023, de Organización del Órgano Ejecutivo; toda vez que, no contraviene a las normas jurídicas vigentes.

POR TANTO:

LA MINISTRA DE SALUD Y DEPORTES, en uso de las atribuciones que le confiere el Decreto Supremo N° 4857 de 06 de enero de 2023, Organización del Órgano Ejecutivo.

RESUELVE:





ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR el documento técnico normativo: "**NORMA NACIONAL PARA EL MANEJO INTEGRAL DE LA HEMOFILIA**", asignado con el N° 564, que en Anexo forma parte integrante e indisoluble de la presente Resolución Ministerial.

ARTÍCULO SEGUNDO.- AUTORIZAR al Programa Nacional de Sangre dependiente de la Dirección General de Redes de Servicios de Salud, la impresión del mencionado documento, debiendo depositarse un ejemplar en Archivo Central del Ministerio de Salud y Deportes.

ARTÍCULO TERCERO.- La presente Resolución deberá ser publicada en la Página Web Institucional, <http://www.minsalud.gob.bo>.

ARTÍCULO CUARTO.- El Viceministerio de Gestión del Sistema Nacional de Salud, a través del Programa Nacional de Sangre, queda encargado de la ejecución y difusión del mencionado documento.

Regístrese, comuníquese y archívese.





Abg. Marco M. Salazar Balderrama
DIRECTOR GENERAL DE
ASUNTOS JURÍDICOS
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

Jauri
Dra. Mariana Cándida Ramírez López
VICEMINISTRA DE GESTIÓN
DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

Renée Castro
Lic. Renée Castro C. Siles
MINISTRA DE SALUD Y DEPORTES
Estado Plurinacional de Bolivia

MARCO INTRODUCTORIO

El presente documento técnico-normativo se enmarca en los modelos de atención y gestión orientados a proporcionar al paciente una atención integral, priorizando el diagnóstico oportuno y el tratamiento gratuito. En este sentido, el Programa Nacional de Sangre (PNS), en el marco de las competencias del Sistema Único de Salud (SUS), tiene como objetivo contribuir al fortalecimiento del Sistema Nacional de Salud mediante la aplicación de estrategias de promoción de la salud, prevención de enfermedades, atención integral, seguimiento, control y vigilancia de las enfermedades hematológicas.

La hemofilia es un trastorno de la coagulación poco frecuente, ligado al cromosoma X, caracterizado por una deficiencia de factor de coagulación VIII (FVIII), denominado como hemofilia A, o de factor IX (FIX), conocido como hemofilia B. Las deficiencias de factor son resultado de variantes patogénicas en los genes de factor de coagulación factor VIII y factor IX (1).

Alrededor de un tercio de dichas mutaciones son espontáneas y ocurren sin antecedentes familiares. Se estima que 1 de 10.000 hombres nacen con esta enfermedad (1). Sus consecuencias incluyen la aparición de hemorragias internas y/o externas, de severidad variable según su localización.

Esta deficiencia provoca que las hemorragias sean abundantes y difíciles de tratar. Los lugares más comunes de hemorragias son los músculos y articulaciones de las extremidades, sin el tratamiento adecuado, se generan hemorragias repetidas que ocasionan deterioro progresivo de las articulaciones y los músculos, dando lugar a una grave pérdida de función que conlleva a la discapacidad.

La presente Norma Nacional para el Manejo Integral de la Hemofilia tiene como fin fortalecer todas las esferas de atención multidisciplinarias para los pacientes diagnosticados con hemofilia.

Se encuentra conformada por 3 capítulos:

El primer capítulo abarca el tema de abordaje clínico y tratamiento, donde se describen las manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, complicaciones y desarrollo de inhibidores de los pacientes con hemofilia.

En el segundo capítulo, se trata los aspectos especiales en hemofilia donde se aborda temas relacionados con el rol del personal de enfermería, odontología y pediatría, al igual del papel importante de las mujeres portadoras.

Por último, el tercer capítulo corresponde a las funciones de atención que serán desarrollados en los establecimientos de salud de primer, segundo y tercer nivel de atención del Sistema Nacional de Salud.

Como se puede apreciar, se trata de un documento técnico que debe normar el manejo integral de la hemofilia, mediante la conformación de equipos multidisciplinarios de atención a nivel nacional, en coordinación con las áreas de Medicina Transfusional de los Servicios Departamentales de Salud, bajo estricta supervisión del Programa Nacional de Sangre del Ministerio de Salud y Deportes.

DEFINICIONES

Artropatía Hemofílica Crónica. - Destrucción articular que evoluciona gradualmente de hemartrosis a sinovitis crónica y a extensas erosiones de la superficie articular o puede resultar de una sola hemorragia o de hemorragias recurrentes (1).

Ácido tranexámico: Antifibrinolítico que inhibe la activación del plasminógeno en plasmina. Puede ser usado junto con concentrado de FVIII y FIX para el tratamiento de hemorragias mucosas y procedimientos odontológicos (1).

Agentes bypass o “baipaseantes”.- Son factores que generan trombina en ausencia de factor VIII o IX y están indicados en hemofilia con inhibidores (2).

Articulación diana. - Articulación en la que han ocurrido 3 o más hemorragias espontáneas dentro de un período de 6 meses consecutivos (3).

Complejo de protrombina activado (CCPa).- Concentrado de origen plasmático que contiene factores II, VII, IX y X; no activados y activados, usado como agente “baipaseante” en pacientes con inhibidores (1).

Factor VII recombinante activado: Concentrado de origen recombinante que contiene factor VII activado, actúa directamente sobre el FX y restaura la generación de trombina a nivel suficiente, en ausencia del complejo tenaza. Usado como agente “baipaseante” en pacientes con inhibidores (1).

Concentrados de Factores de la coagulación recombinantes.- Son medicamentos producidos por ingeniería genética a partir de la introducción de un gen modificado en una línea celular, purificados mediante anticuerpos monoclonales y estabilizados con albumina humana hasta los de primera generación, a diferencia de los de segunda y tercera generación que están libres de proteínas animales o humanas. La ausencia del dominio B podría modificar la eficacia en el tratamiento, probablemente debido a una reducción en la vida media así como pueden cambiar la inmunogenicidad. Existen factores recombinantes con molécula completa y con depleción del dominio B (1).

Hemofilia.- Es un trastorno de la coagulación poco frecuente, ligado al cromosoma X, caracterizado por una deficiencia de factor de coagulación VIII (FVIII), conocido como hemofilia A, o de factor IX (FIX), conocido como hemofilia B. Las deficiencias de factor son resultado de variantes patogénicas en los genes de factor de coagulación factor VIII y factor IX (1).

Hemofilia leve.- Deficiencia del factor VIII o IX con niveles del 5 al 40 % (1).

Hemofilia moderada.- Deficiencia del factor VIII o IX con niveles del 1 al 5 % (1).

Hemofilia grave.- Deficiencia del factor VIII o IX con niveles menores al 1 % (1).

Inhibidores: Son Anticuerpos Neutralizantes Específicos contra el factor deficiente (VIII o IX), en pacientes con hemofilia severa o moderada (rara vez en las leves) (1).

Terapia de Inducción de la Inmunotolerancia (ITI).- Es un régimen de terapia de reemplazo con factor de coagulación administrado durante un periodo largo, se utiliza con frecuencia para erradicar inhibidores. La dosis exacta y la frecuencia las determina el médico de manera individual (1).

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE	Anti Inflamatorias No Esteroides
Anti-HBs	Anticuerpo de superficie del virus de la Hepatitis B
Anti-HBc	Anticuerpo central de la Hepatitis B
Anti-HVA	Anticuerpo contra el virus de la Hepatitis A
AEAC	Ácido Epsilon Aminocaproico
ASA	Ácido Acetilsalicílico
AT	Ácido Tranexámico.
Bilirrubinas T y F	Bilirrubinas Totales y Fraccionadas.
CFC	Concentrados de Factor de Coagulación.
CCPa	Concentrado de Complejo Protrombínico Activado.
CID	Coagulación Intravascular Diseminada.
CV	Coeficiente de Variación.
DAVC	Dispositivos de Acceso Venoso Central.
DDAVP	Acetato de Desmopresina.
DHL	Deshidrogenasa láctica.
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (por sus siglas en inglés, European Medicines Agency).
EV	Endovenosa.
EVW	Enfermedad de Von Willebrand
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés, Food and Drug Administration)
FIX	Factor IX.
FIXa	Factor IX activado.
FIX:C	Factor IX coagulante.
FIX:Cr	Factor IX cromogénico.
FUNAHEB	Fundación Nacional de Hemofilia.
FMH	Federación Mundial de Hemofilia.
FVIII	Factor VIII.
FVIIIa	Factor VIII activado.
FVIII:C	Factor VIII coagulante.
FVIII:Cr	Factor VIII cromogénico.
FVW	Factor Von Willebrand.
FX	Factor X.
FXa	Factor X activado.
GGT	Gamma Glutamyl Transferasa.
HEAD-US	Detección Precoz de la Artropatía Hemofílica con Ultrasonido (por sus siglas en inglés, Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound).
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B Ultrasonido (por sus siglas en inglés, Hepatitis B surface antigen)
HJHS	Puntuación de Salud Articular para la Hemofilia (por sus siglas en inglés, Hemophilia Joint Health Score).

HVC	Virus de Hepatitis C (por sus siglas en inglés, Hepatitis C virus).
IPSG	Grupo Internacional de Estudio sobre Profilaxis (por sus siglas en inglés, International Prophylaxis Study Group).
ITI	Inducción de Tolerancia Inmune.
pNa	Paranitroanilina.
PNS	Programa Nacional de Sangre.
PPP	Plasma Pobre en Plaquetas.
PFC	Plasma Fresco Congelado.
PRICE	Protección, Reposo, Hielo, Compresión y Elevación (por sus siglas en inglés, Protect, Rest, Ice, Compress, Elevate).
Proteínas T y F	Proteínas Totales y Fraccionadas.
rFVIIa	Factor VII activado recombinante (por sus siglas en inglés, Recombinant activated factor VII).
SAFCI	Salud Familiar Comunitario Intercultural.
SEDES	Servicio Departamental de Salud.
TAC	Tomografía Axial Computarizada.
TENS	Terapia con electroestimulación transcutánea (por sus siglas en inglés, Trans Electric Nerve Stimulation).
TGO	Transaminasa Glutámico Oxalacético.
TGP	Transaminasa Glutámico Pirúvica.
TP	Tiempo de Protrombina.
TTPa	Tiempo de Tromboplastina Parcial activado.
UI	Unidad Internacional.
VDRL	Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas (por sus siglas en inglés, Venereal Disease Research Laboratory).
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VME	Vida Media Estándar
VMP	Vida Media Prolongada
VR	Valor de Referencia.

INDICE

ASPECTOS GENERALES	1
ANTECEDENTES	1
SITUACIÓN ACTUAL DE LA HEMOFILIA EN BOLIVIA.....	3
MARCO LEGAL.....	9
OBJETIVOS	11
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
ALCANCE.....	12
CAPITULO I. ABORDAJE CLÍNICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA.....	13
1.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	13
1.2. DIAGNÓSTICO.....	14
1.2.1. Aspectos técnicos analíticos en el laboratorio de hemostasia.....	16
1.3. TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA.....	21
1.3.1. Atención integral de la hemofilia.....	21
1.3.2. Control y seguimiento.....	25
1.3.3. Principios básicos del tratamiento.....	31
1.3.4. Primeros Auxilios en Hemofilia.....	37
1.3.4. Tratamiento domiciliario de la Hemofilia.....	38
1.3.5. Opciones terapéuticas para el tratamiento de la Hemofilia A.....	39
1.3.6. Opciones terapéuticas para el tratamiento de la Hemofilia B.....	44
1.3.7. Medicamentos nuevos, nuevas terapéuticas y Emicizumab.....	47
1.3.8. Aspectos del tratamiento de hemorragias específicas.....	48
1.3.9. Medidas generales inmediatas.....	56
1.3.10. Manejo del dolor.....	60
1.4. COMPLICACIONES DE LA HEMOFILIA Y TRATAMIENTO.....	60
1.4.1. Sinovitis.....	60
1.4.1. Artropatía Hemofílica Crónica	61
1.4.2. Síndrome compartimental.....	64
1.4.3. Retracción Isquémica.....	65
1.4.4. Pseudotumor.....	65
1.4.5. Osteoporosis y Fracturas.....	65
1.4.6. Reacciones alérgicas a los productos de reemplazo del factor.....	66
1.4.7. Desarrollo de Inhibidores.....	66
1.4.8. Tratamiento ante el desarrollo de Inhibidores.....	68
1.4.9. Inducción de la Inmunotolerancia (ITI).....	72
1.4.10. Control de la hemofilia con inhibidores.....	73
CAPITULO II. ASPECTOS ESPECIALES EN HEMOFILIA.....	75
2.1. ROL DE ENFERMERÍA EN HEMOFILIA.....	75
2.1.1. Pasos para administración de factor VIII o IX.....	75

2.1.2. Accesos venosos.....	78
2.1.3. Dispositivos de acceso venoso central (DAVC)	79
2.2. ODONTOLOGÍA Y CUIDADOS ESPECIALES.....	80
2.2.1. Maniobras preventivas	81
2.2.2. Operatoria dental.....	85
2.2.3. Procedimientos no invasivos.....	86
2.2.4. Procedimientos semicruentos y levemente invasivos.	87
2.2.5. Endodoncia.....	87
2.2.6. Rehabilitación Oral mediante prótesis removible o fija:.....	88
2.2.7. Cirugía bucal.	89
2.2.7.1. Cirugías bucales menores (extracciones dentales u otras).	90
2.2.7.2. Cirugías bucales mayores.....	93
2.2.8. Variante de extracción dentaria con Férula de contención semirrígida.....	94
2.3. REHABILITACIÓN EN EL PACIENTE CON HEMOFILIA.	96
2.3.1. Hemartrosis.	99
2.3.2. Hematomas.	100
2.3.3. Sinovitis crónica.....	101
2.3.4. Artropatía hemofílica.....	102
2.3.5. Pseudotumores.	102
2.3.6. Fracturas.	103
2.4. PEDIATRÍA EN HEMOFILIA.....	103
2.4.1. Etapas del crecimiento y desarrollo del niño.....	103
2.4.2. Laboratorios de diagnóstico	105
2.4.3. Tratamiento.....	106
2.5. PORTADORAS.....	106
CAPITULO III. FUNCIONES DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD PARA LA ATENCION DE LA HEMOFILIA.	109
3.1. FUNCIONES DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DE PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN.	109
3.2. FUNCIONES DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN.....	111
3.3. FUNCIONES DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.	112
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
ANEXO EDITORIAL	119

INDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: Distribución Nacional de pacientes con hemofilia . Primer trimestre de la gestión 2025.	3
Tabla N° 2: Cálculo del factor VIII y factor IX (tratamiento de hemorragias específicas), procedente de los protocolos de la Federación Mundial de la Hemofilia.	36

INDICE DE CUADROS

Cuadro N° 1. Establecimientos de salud de referencia con servicios de laboratorio para el estudio de hemofilia, primer trimestre de la gestión 2025.....	5
Cuadro N° 2. Establecimientos de salud que brindan atención a los pacientes con hemofilia.....	6
Cuadro N° 3. Interpretación de las pruebas de detección.....	15
Cuadro N° 4. Indicadores de seguimiento de la Hemofilia.....	26
Cuadro N° 5. Profilaxis convencional con factor para las hemofilias A y B, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis.....	32
Cuadro N° 6. Profilaxis convencional con factor de vida media estándar, definida según.....	33
Cuadro N° 7 Medidas Generales en Hemorragia por Hemofilia	57
Cuadro N° 8. Niveles plasmáticos máximos de factor y duración de la administración en Hemofilia.	59
Cuadro N° 9. Tratamiento del Dolor	60
Cuadro N° 10. Método de puntaje para la detección precoz de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US).....	62
Cuadro N° 11. Escala de IPST para la valoración de la artropatía hemofílica mediante imágenes de resonancia magnética.....	63
Cuadro N° 12. Puntaje radiológico de Pettersson	64
Cuadro N° 13. Terapia secuencial con agentes de desvío alternando rFVIIa y CCPa.....	70
Cuadro N° 14. Aspectos a favor y en contra de los distintos accesos venosos en Niños Hemofílicos.....	78
Cuadro N° 15. Niveles de factor plasmático para colocación de DAVC.....	80
Cuadro N° 16. Establecimientos de salud de referencia con servicios de laboratorio para el estudio de hemofilia.....	111

LISTADO DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1. Formas de Transmisión	2
Gráfico N° 2: Distribución de Pacientes por el Tipo de Hemofilia.	4
Gráfico N° 3: Distribución de Pacientes según el nivel de Severidad.	4
Gráfico N° 4: Flujograma de las funciones de los establecimientos de salud de primer nivel de atención.....	110

ASPECTOS GENERALES.

ANTECEDENTES.

La hemofilia es un trastorno de la coagulación poco frecuente, ligado al cromosoma X, caracterizado por una deficiencia de factor de coagulación VIII (FVIII), conocido como hemofilia A, o de factor IX (FIX), conocido como hemofilia B. La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación (1). Lo que significa que en el caso concreto de la hemofilia la transmiten las mujeres (portadoras) y la padecen los hombres, debido a la dotación de dos cromosomas X (XX) de la mujer y de una dotación (XY) en el hombre.

Clasificación

Según el tipo de factor deficiente:

- **Hemofilia A**, cuando la deficiencia es del factor VIII
- **Hemofilia B**, cuando la deficiencia es del factor IX

Según los niveles de factor de coagulación deficiente (1, 2):

- **Leve:** 5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5% < 40 % de lo normal.
- **Moderada:** 1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1 - 5 % de lo normal.
- **Grave:** <1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1 % de lo normal.

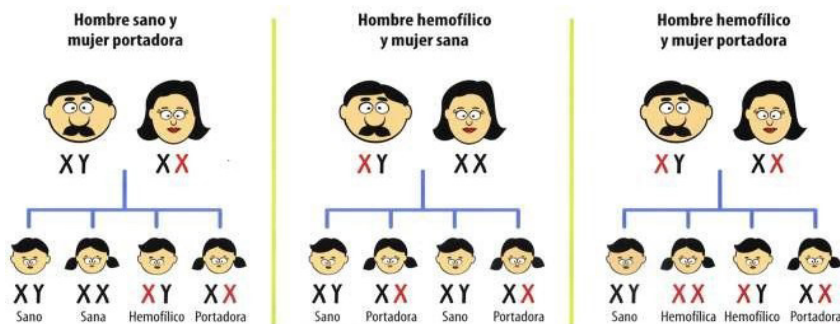
Herencia y formas de transmisión

La forma de transmisión es autosómica recesiva ligada al cromosoma sexual X en el 70% de los casos; en tanto que el 30% presentan nueva mutación sin existir antecedentes hemorrágicos familiares (3, 4).

Según la herencia clásica mendeliana, un varón hemofílico no tendrá hijos varones afectados, ya que heredan el cromosoma Y sano de su padre. Por el contrario, todas sus hijas serán portadoras, ya que heredarán el cromosoma X afecto del padre, transmisor de la mutación responsable de la hemofilia A (Gráfico N° 1). Una mujer portadora de hemofilia A tendrá en cada embarazo un riesgo del 25 % de concebir un hijo varón afecto (hemofílico), otro 25 % de tener una hija afectada (portadora) y el 50 % de probabilidades de tener un hijo o hija no afectados. Aunque es prácticamente anecdótico, una mujer puede ser "hemofílica" si su padre padece hemofilia y su madre es portadora. Existen varias familias registradas en el mundo en esta situación (5,6).

Las formas de transmisión se esquematizan en el siguiente gráfico:

Gráfico N° 1. Formas de Transmisión



Fuente: Federación Española de Hemofilia.

Epidemiología.

La frecuencia de presentación de esta enfermedad varía según el tipo de deficiencia:

- La hemofilia A es de 1 cada 5.000 a 10.000 varones nacidos vivos
- La hemofilia B es de 1 cada 30.000 a 50.000 varones nacidos vivos.

El cálculo de la prevalencia al nacer es de 24.6 casos por 100.000 varones para todos los tipos de hemofilia A (9.5 casos para la hemofilia A grave) y de 5.0 casos por 100.000 varones para todo tipo de gravedad de la hemofilia B (1.5 casos para la hemofilia B grave) (7).

El cálculo de la prevalencia es de 17.1 casos por 100 000 varones para todos los tipos de hemofilia A (6.0 casos para la hemofilia A grave) y de 3.8 casos por 100 000 varones para todos los tipos de hemofilia B (1.1 casos para la hemofilia B grave) (7, 8).

En nuestra región según el Informe del Sondeo Mundial 2022 de la Federación Mundial de Hemofilia se reportan los siguientes datos (8):

- Chile reportó 1.890 personas que viven con esta condición, 1687 portan hemofilia A y 203 con hemofilia B
- Argentina, reportó una prevalencia de 10.4 por 100,000 hombres en 2021 y en la gestión 2022 reportó 2493 casos de hemofilia A y 399 casos de hemofilia B
- Brasil reportó 11384 casos de hemofilia A y 2234 casos de hemofilia B.
- Colombia, reporta un total de 4073 de pacientes, 3335 portan hemofilia A, 738 portan hemofilia B. De los 1660 pacientes con hemofilia A y B sin inhibidores, el 70.95% reciben profilaxis farmacológica y con inhibidores reciben profilaxis el 11.93%.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA HEMOFILIA EN BOLIVIA

En Bolivia durante el primer trimestre de la gestión 2025 el Programa Nacional de Sangre y los 9 Servicios Departamentales de Salud (SEDES) identificaron a 222 pacientes, los cuales se concentran principalmente en los departamentos de Santa Cruz, La Paz y Cochabamba según datos de la siguiente tabla:

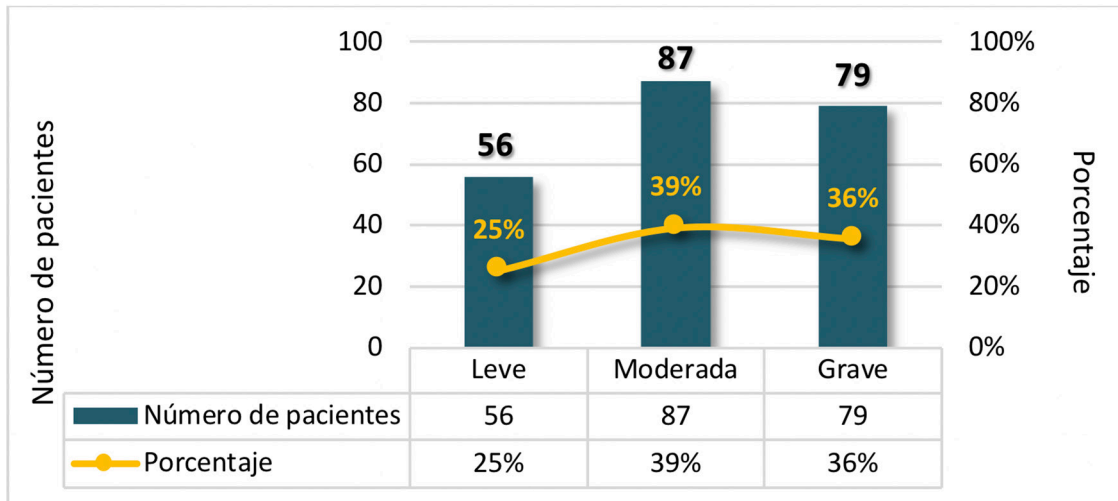
Tabla N° 1: Distribución Nacional de pacientes con hemofilia, primer trimestre de la gestión 2025.

Departamento	Hemofilia A			Hemofilia B			Total Pacientes
	Leve	Moderada	Grave	Leve	Moderada	Grave	
Santa Cruz	27	10	38	0	5	5	85
La Paz	8	18	8	4	0	1	39
Cochabamba	9	18	7	0	15	1	50
Beni	2	8	7	0	0	1	18
Chuquisaca	3	6	2	0	2	2	15
Tarija	1	1	5	0	0	0	7
Oruro	1	3	1	0	0	0	5
Potosí	1	0	0	0	1	0	2
Pando	0	0	1	0	0	0	1
SUB-TOTALES	52	64	69	4	23	10	
TOTAL	185			37			222

Fuente: Programa Nacional de Sangre - MSyD

Del total de 222 pacientes con hemofilia, 185 tienen hemofilia tipo A y 37 pacientes hemofilia tipo B. Así mismo 56 pacientes tienen hemofilia leve, 87 pacientes hemofilia moderada y 79 pacientes hemofilia grave o severa.

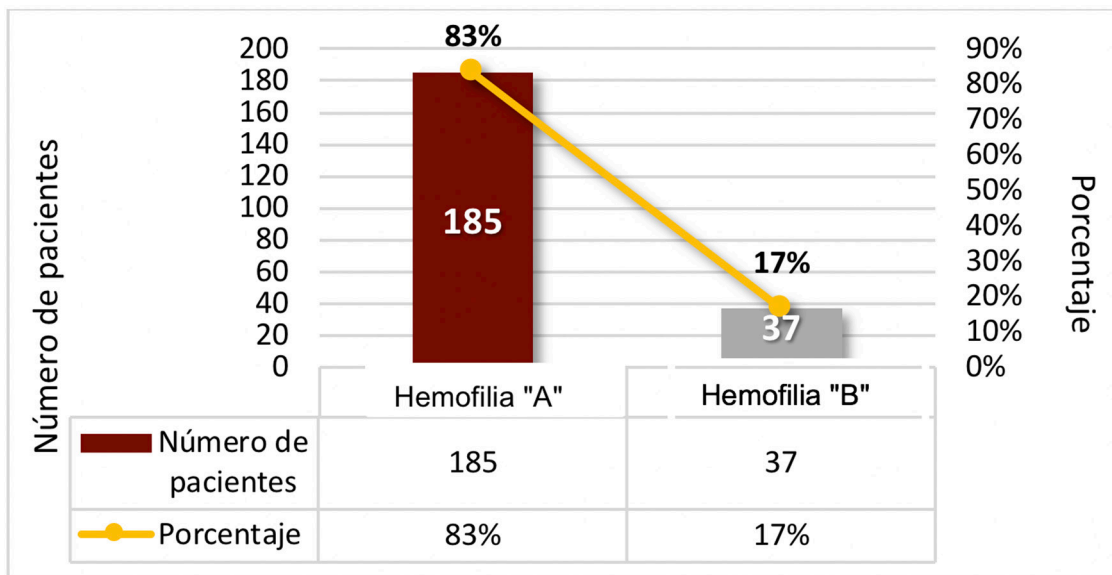
Gráfico N° 2. Distribución de Pacientes por el Tipo de Hemofilia, primer trimestre de la gestión 2025.



Fuente: Programa Nacional de Sangre - MSyD

En Bolivia 185 personas padecen Hemofilia tipo A (83%) denominada también Hemofilia Clásica caracterizada por la deficiencia de factor VIII. La Hemofilia tipo B o Enfermedad de Christmas se caracteriza por la deficiencia del factor IX, este tipo solo se presenta en 37 pacientes que representa el 17%. La regla general indica que la hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia. En Bolivia esta regla es similar a la general, siendo mayor el porcentaje de hemofilia tipo A.

Gráfico N° 3: Distribución de Pacientes según el nivel de Severidad.



Fuente: Programa Nacional de Sangre - MSyD

De 222 pacientes con hemofilia, 56 pacientes (25%) padecen de hemofilia en grado leve, 87 pacientes (39%) tienen hemofilia moderada y hemofilia severa 79 pacientes (36%), este último grupo de pacientes están en riesgo de sufrir complicaciones como las hemartrosis, sinovitis, artropatías hemofílicas crónicas, los pseudotumores, las osteoporosis y las fracturas.

Diagnóstico de la hemofilia.

El diagnóstico debe realizarse a través de la evaluación clínica y examen laboratorial, una primera sospecha está dada por la prolongación del TTPa y el diagnóstico de confirmación por los dosajes de factores de la coagulación.

Actualmente 4 Servicios de laboratorio en los departamentos de La Paz, Cochabamba, Santa Cruz y Tarija realizan el diagnóstico de confirmación de la hemofilia y 3 de ellos realizan la cuantificación y determinación de inhibidores anti factor VIII y anti factor IX.

Cuadro N° 1. Establecimientos de salud de referencia con servicios de laboratorio para el estudio de hemofilia, primer trimestre de la gestión 2025.

DEPARTAMENTO	HOSPITAL	SERVICIOS DE LABORATORIO
Tarija	Hospital Regional San Juan de Dios	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaje de factor VIII • Dosaje de factor IX
La Paz	Hospital del Niño Dr. Ovidio Aliaga Uría	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaje de factor VIII • Dosaje de factor IX • Identificación y cuantificación de inhibidores anti factor VIII y anti factor IX
Cochabamba	Hospital del Niño Dr. Manuel Ascencio Villarroel	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaje de factor VIII • Dosaje de factor IX • Identificación y cuantificación de inhibidores anti factor VIII y anti factor IX
Santa Cruz	Hospital de Niños Dr. Mario Ortiz Suarez	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaje de factor VIII • Dosaje de factor IX • Identificación y cuantificación de inhibidores anti factor VIII y anti factor IX

Fuente: Programa Nacional de Sangre – MSyD

Tratamiento de la hemofilia.

El 27 de octubre de 2015, se promulgó la Ley N° 754, “Dotación Gratuita de Medicamentos Antihemofílicos”, que otorga la responsabilidad de adquirir y dotar gratuitamente medicamentos antihemofílicos factor VIII y IX, para pacientes con hemofilia que no cuentan con seguro de salud a los Gobiernos Autónomos Departamentales, con el fin de garantizar el acceso a la salud de las bolivianas y bolivianos.

El diagnóstico y tratamiento integral de la hemofilia en personas que son beneficiarios de un seguro de salud a corto plazo, está a cargo de los entes gestores.

En nuestro país se cuenta con 30 establecimientos de salud que brindan atención a los pacientes con hemofilia, los cuales, son del sector público y de la seguridad social a corto plazo, y tienen conformados sus equipos multidisciplinarios de atención al paciente con hemofilia.

Cuadro N° 2. Establecimientos de salud que brindan atención a los pacientes con hemofilia

DEPARTAMENTO	MUNICIPIO	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	SECTOR
BENI	TRINIDAD	Hospital Materno Infantil Boliviano Japonés.	Público
		Hospital Presidente Germán Busch	Público
	RIBERALTA	Hospital General de 2do nivel de Riberalta.	Público
CHUQUISACA	SUCRE	Hospital Santa Bárbara.	Público
		Hospital del Niño “Sor Teresa de Huarte Tama”.	Público
		Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza”.	Seguro Social
	PADILLA	Hospital Dr. Marcos C. Rojas Zurita (2do nivel).	Público
TARIJA	TARIJA	Hospital Regional “San Juan de Dios”.	Público
	VILLA MONTES	Hospital de Villa Montes (2do nivel).	Público
	YACUIBA	Hospital Dr. Rubén Zelaya (2do nivel).	Público
ORURO	ORURO	Hospital General San Juan de Dios	Público
		Hospital Obrero N° 4 de la Caja Nacional de Salud.	Seguro Social
POTOSÍ	POTOSÍ	Hospital Daniel Bracamonte	Público
PANDO	COBIJA	Hospital Boliviano Japonés Dr. Roberto Galindo Terán (2do nivel).	Público
LA PAZ	LA PAZ	Hospital de Clínicas.	Público
		Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”.	Público
		Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud.	Seguro Social
		Caja de Salud de la Banca Privada.	Seguro Social
		Caja Bancaria Estatal de Salud.	Seguro Social
	VIACHA	Hospital Municipal Viacha (2do nivel).	Público
COCHABAMBA	COCHABAMBA	Hospital del Niño “Dr. Manuel Ascencio Villarroel”.	Público
		Hospital Viedma.	Público
		Hospital Obrero N° 2 de la Caja Nacional de Salud.	Seguro Social
		Caja Bancaria Estatal de Salud.	Seguro Social
		Caja de Salud de la Banca Privada.	Seguro Social
		Caja de Salud CORDES.	Seguro Social
SANTA CRUZ	SANTA CRUZ DE LA SIERRA	Hospital San Juan de Dios.	Público
		Hospital de Niños “Dr. Mario Ortiz Suarez”.	Público
		Hospital Materno Infantil y Nefrología de la Caja Nacional de Salud.	Seguro Social
		Hospital Caja Petrolera de Salud.	Seguro Social

Fuente: Programa Nacional de Sangre - MSyD

Registro de pacientes con hemofilia.

A partir del año 2016 en el marco de la Ley N°754 el Ministerio de Salud y Deportes procedió al registro de pacientes diagnosticados mediante la dotación de “Credenciales Médicas de Hemofilia”.

Los requisitos para acceder a la credencial son:

- Dos fotografías 3 x 2,5 cm fondo blanco
- Fotocopia simple de certificado de nacimiento
- Fotocopia simple de carnet de identidad
- Fotocopia simple del examen laboratorial donde manifieste la condición de Hemofilia del paciente (casos nuevos).
- Certificado médico actualizado.

Especificar los siguientes aspectos:

- Grupo sanguíneo
- Médico tratante
- Hospital de referencia
- Domicilio actual
- Teléfonos de referencia

El paciente portador de la credencial que no cuenta con seguro de salud a corto plazo, tiene el beneficio del acceso a la medicación de manera gratuita, además de ser identificado de manera oficial por diversas instituciones, establecimientos de salud y escolares, facilitando la atención integral de la enfermedad.

En caso de ser paciente nuevo, tendrá acceso al tratamiento hasta la regularización de la emisión de la credencial.

El paciente nuevo, tendrá acceso al tratamiento mientras se regulariza la emisión de la credencial.

MARCO LEGAL

Los principales instrumentos legales, que amparan la presente norma, son:

- Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia, de 7 de febrero de 2009.
- Ley de 14 de diciembre de 1956, Código de Seguridad Social.
- Ley N° 15629 de 18 de julio de 1978, Código de Salud.
- Ley N° 1178, de 20 de julio de 1990, de Administración y Control Gubernamental (SAFCO).
- Ley N° 1737, de 17 de diciembre de 1996, del Medicamento.
- Ley N° 004, de 31 de marzo 2010, de Lucha Contra la Corrupción, Enriquecimiento Ilícito e Investigación de Fortunas “Marcelo Quiroga Santa Cruz”.
- Ley N° 031, de 19 de julio 2010, Marco de Autonomías y Descentralización “Andrés Ibáñez”.
- Ley N° 045, de 8 de octubre 2010, Contra el Racismo y toda forma de Discriminación.
- Ley N° 223, de 2 de marzo 2012, General para Personas con Discapacidad.
- Ley N° 1152, Modificatoria a la ley N° 475 de 30 de diciembre de 2013, de prestaciones de servicios de salud integral del estado plurinacional de Bolivia, modificada por Ley N° 1069 de 28 de mayo de 2018, “Hacia el Sistema Único de Salud, Universal y Gratuito”.
- Ley N° 754, de 27 de octubre de 2015, de Dotación Gratuita de Medicamentos Antihemofílicos.
- Decreto Supremo N° 25233, de 27 de noviembre de 1998, de Organización, Atribuciones y Funcionamiento de los Servicios Departamentales de Salud.
- Decreto Supremo N° 25235, de 30 de noviembre de 1998, que Reglamenta la Ley del Medicamento.
- Decreto Supremo N° 29601, de 11 de junio de 2008, que establece el “Modelo de Salud Familiar Comunitario Intercultural”.
- Decreto Supremo N° 0181, de 28 de junio 2009, Normas Básicas del Sistema de Administración de Bienes y Servicios NB - SABS.
- Decreto Supremo N° 3813, de 27 de febrero 2019, que Reglamenta la Ley N° 1152 “Hacia el Sistema Único de Salud Universal y Gratuito”.
- Resolución Ministerial N° 0737, de 21 de abril de 2009; que aprueba el Reglamento de Salud Familiar Comunitaria Intercultural.
- Resolución Ministerial N° 1878, de 17 de diciembre 2012, que aprueba la Norma de Procedimientos de Enfermería para los 3 niveles de atención.
- Resolución Ministerial N° 1035, de 19 de agosto 2015, que “Autoriza la compra excepcional de medicamentos legalmente comercializados en el Estado Plurinacional de Bolivia que no están contemplados en la LINAME para enfermedades no prevalentes, siempre y cuando el medicamento excepcional este indicado para la patología que presenta el paciente. Debiendo priorizar la adquisición de medicamentos genéricos siempre como primera opción”.

- Resolución Ministerial N°0017, de 12 de enero del 2017, que aprueba la Norma Nacional de Caracterización del Sistema Nacional de Emergencias en Salud.
- Resolución Ministerial N° 0251, de 30 de junio del 2021, que aprueba el Reglamento de Aplicación Técnica Administrativa y Financiera de la Ley N°1152 del 20 de febrero del 2019, Ley modificatoria a la Ley N°475 del 30 de diciembre del 2013 de prestaciones de servicios de salud integral del estado plurinacional de Bolivia, Modificada por la ley Nro. 1069 de 28 de mayo de 2018 “Hacia el Sistema Único de Salud Universal y gratuito”.
- Resolución Ministerial N° 0109, de 25 de marzo del 2022, que aprueba la Norma Nacional de Referencia, Transferencia y Contrarreferencia.
- Resolución Ministerial N° 0132, de 8 de abril de 2022, que aprueba la “Lista Nacional de Medicamentos Esenciales 2022-2024”.
- Resolución Ministerial N° 0766 de 30 de diciembre de 2022, Plan Sectorial de Desarrollo Integral para Vivir Bien Sector Salud 2021 – 2025.
- Resolución Ministerial N° 0051 de 06 de febrero de 2023, Plan estratégico Institucional del Ministerio de Salud y Deportes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer directrices para la detección, el diagnóstico, tratamiento integral, control y seguimiento de la hemofilia, basadas en la evidencia científica disponible, en todos los niveles de atención de salud.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Garantizar el diagnóstico oportuno y preciso de personas con hemofilia y sus tipos, así como la detección de mujeres portadoras.
- Mejorar el control clínico del paciente, el cumplimiento terapéutico, la formación y conocimiento de la enfermedad y del tratamiento.
- Detectar de forma precoz situaciones que requieran una intervención multidisciplinaria en la esfera clínica, psicológica o social.
- Contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes, limitando la progresión de la enfermedad y evitando las complicaciones y discapacidades.

ALCANCE

La presente norma establece las directrices de atención integral que brinda el equipo multidisciplinario con respecto a la detección, diagnóstico, tratamiento, control y seguimiento a los pacientes con hemofilia en todas las edades y es de cumplimiento obligatorio en todo el territorio nacional, para el personal de salud y las instituciones de los sub sectores público, seguridad social de corto plazo y privado del Sistema Nacional de Salud.

CAPITULO I.

ABORDAJE CLÍNICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

1.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica principal de la hemofilia es la tendencia a las hemorragias y su frecuencia e intensidad estará en relación a la concentración del factor deficiente del paciente, presentándose en forma espontánea en los tipos severos y después de traumas o cirugías en los tipos leves o moderados.

Si bien las hemorragias se presentan generalmente desde el inicio de la vida, algunos niños con hemofilia severa podrían no presentar síntomas hemorrágicos hasta que empiezan a caminar o correr.

Los pacientes con hemofilia leve podrían no presentar hemorragias excesivas, sino en caso de algún traumatismo o cirugía.

Los sangrados pueden presentarse a cualquier edad y afectan principalmente articulaciones, músculos, órganos internos y cavidades naturales. Según la intensidad y la región afectada se lo puede clasificar en:

Sangrado menor:

- Epistaxis.
- Extracción dentaria, trauma de lengua.
- Escoriaciones o heridas contusas pequeñas.
- Punciones diagnósticas, biopsias y suturas.

Sangrado mayor:

- Hemartrosis de articulación grande (rodilla, tobillo, cadera, hombro, codo y muñeca).
- Hematoma en músculos de extremidades, psoas que provoque síndrome compartimental.
- Hematemesis, Hemoptisis o Hematuria.
- Hemorragia cerebral o en el globo ocular.
- Fractura o intervención quirúrgica.

Sangrado con riesgo de vida:

- Hemorragia cerebral o en médula espinal.
- Hemorragia en cuello o vía aérea.
- Hemorragias digestivas.

1.2. DIAGNÓSTICO.

Los aspectos claves para el diagnóstico de la hemofilia son la anamnesis, la exploración física y los exámenes de laboratorio que proporcionan el diagnóstico de confirmación.

Anamnesis.

Antecedentes personales de sangrados espontáneos a repetición, no relacionados con la intensidad del trauma.

Antecedentes familiares de hemofilia por línea materna y de sangrados.

Exámenes de laboratorio.

Se solicitarán las siguientes pruebas de tamizaje para identificar la causa potencial de una hemorragia:

Pruebas de coagulación.

Las pruebas se van a dividir como pruebas de escrutinio o tamizaje que nos permiten tener un panorama acerca de la condición del enfermo:

- Tiempo de protrombina (TP): normal
- Tiempo de tromboplastina parcial activado TTPa: prolongado
- TTPa 50/50: Corrige con plasma normal
- Recuento plaquetario: Normal
- Fibrinógeno: Normal
- Citometría hemática: Serie roja: normal o anemia. Leucocitos: normales.
- Ensayos de mezclas para la investigación de TP y TTPa anormales.

No se recomienda realizar el tiempo de coagulación ni tiempo de sangría por mayor riesgo de sangrado y escaso valor diagnóstico.

Cuadro N° 3. Interpretación de las pruebas de detección.

Diagnostico posible	TP	TTPa	Recuento plaquetario
Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A o B	Normal	Prolongado*	Normal
Enfermedad Von Willebrand	Normal	Normal o prolongado*	Normal o reducido
Defecto plaquetario	Normal	Normal	Normal o reducido

(*) El mismo patrón puede ocurrir en presencia de FXI, FXIII, o deficiencia de cininógeno de alto peso molecular.

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición FMH 2020

Pruebas de confirmación.

- Cuantificación o dosificación de Factor VIII o Factor IX de la coagulación por métodos que midan la actividad funcional del factor deficiente: Disminuido < 5% (Valor de referencia (VR): FVIII: 70-150%, FIX: 60-120%) se cambia a (FVIII: C y FIX: C) disminuidos <50% (VR: FVIII: 50-150%, FIX: 50-150%).

Pruebas de control y seguimiento.

- **Al diagnóstico:** Hemograma, grupo sanguíneo y factor Rh, TGO, TGP, GGT, Fosfatasa alcalina, bilirrubinas T y F, DHL, proteínas T y F, glucemia, urea, creatinina, ionograma,

serología para Hepatitis B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc), Hepatitis C (HVC), anti-HVA, VDRL, VIH, Chagas.

- **En cada episodio de sangrado:** Citometría hemática, TTPa, (TTPa 50/50), nivel del Factor pos infusión, rastreo de inhibidor.
- **Pre quirúrgico:** Citometría hemática, TP, TTPa, (TTPa 50/50), nivel de factor, rastreo de inhibidor.
- **Anual:** Citometría hemática, TP, TTPa, (TTPa 50/50), nivel de factor, rastreo de inhibidor, TGO, TGP, glucemia, urea, creatinina, ionograma, serología para Hepatitis B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc), Hepatitis C (HVC), anti-HVA, VDRL, VIH, Chagas (ELISA, Serología HAI o Prueba rápida) en caso de ser zona endémica.

1.2.1. Aspectos técnicos analíticos en el laboratorio de hemostasia.

Las enfermedades hemorrágicas, comparten signos y síntomas clínicos con la hemofilia, por lo que disponer de un laboratorio confiable resulta de vital importancia, para lograr un proceso de diagnóstico certero que garantice los distintos periodos analíticos (pre analítica, analítica y pos analítica), asimismo se debe contar con un personal de laboratorio capacitado y comprometido.

La preparación del paciente previo a una extracción de sangre es trascendental, para evitar errores en el diagnóstico, se deben de seguir las siguientes recomendaciones (1, 9, 10, 11):

- Por lo general, el ayuno no es necesario antes de una extracción de sangre que se haga para investigar la presencia de posibles trastornos de la coagulación, aunque el consumo excesivo de lípidos puede alterar los resultados de ciertos analizadores automáticos.
- Los pacientes deben evitar tomar medicamentos que puedan afectar los resultados de la prueba, como las aspirinas (ácido acetilsalicílico), debido a que pueden afectar gravemente la función plaquetaria durante 7-10 días y prolongar el tiempo de hemorragia.
- Los pacientes deben evitar la práctica de actividad física intensa inmediatamente antes de la punción venosa.
- Si un paciente estuviera muy nervioso por la extracción, podrían elevarse temporalmente los niveles de factor VIII y del factor de Von Willebrand.
- Durante el embarazo se incrementan los niveles de factor VIII y del factor de Von Willebrand.

La muestra de sangre debería obtenerse según las directrices establecidas, garantizando el transporte rápido, tomar en cuenta las siguientes recomendaciones (1, 5, 12, 13, 14, 15):

- La venopunción debe ser aséptica y la muestra debe recolectarse dentro del minuto siguiente a la aplicación del torniquete, sin estasis venosa prolongada.
- La muestra de sangre deberá extraerse con una jeringa de plástico o un sistema de recolección con tubos al vacío. La aguja debería ser de calibre 19-21 para adultos, y 22-23 para niños pequeños. La recolección a través de catéteres venosos periféricos o de catéteres venosos centrales no heparinizados puede ser exitosa para muchas pruebas hemostáticas.
- Evitar la sangre de un catéter permanente (es necesario desechar los primeros 2 ml) para algunas pruebas de coagulación, particularmente si se realizan pruebas de agregación plaquetaria y evitar la formación de burbujas o espuma en la muestra de sangre.

- La muestra debería recolectarse en tubos de citrato que contengan 0.105M-0.109M (alrededor de 3.2%) de citrato trisódico dihidratado acuoso, manteniendo la proporción de sangre a citrato en un rango de 9:1 para que los resultados no sean afectados y mantenidos a una temperatura de 18-25°C durante su transporte y almacenamiento.
- Los resultados de las pruebas pueden variar según el intervalo entre la recolección y la prueba, y según las condiciones de almacenamiento de la muestra. Temperaturas más elevadas (>25°C) conducen a la pérdida de actividad del Factor VIII con el tiempo, mientras que el almacenamiento en frío (2-8°C) puede conducir a la activación en frío de varios sistemas proteolíticos.
- Las muestras de sangre deberían centrifugarse a temperatura ambiente por un mínimo de 1700 rpm durante al menos 10 minutos, y ya sea analizarse dentro de las 8 horas posteriores a su recolección (4 horas para la prueba de Factor VIII) o almacenarse congeladas a una temperatura de -35°C o más baja (se pueden conservar hasta 3 meses) o -70°C (se pueden conservar hasta 6 meses).
- La conservación refrigerada entre -2-10°C se desaconseja debido a que se producen activaciones del sistema proteolítico que pueden disminuir falsamente las actividades factoriales del factor VIII, factor IX y factor de Von Willebrand.
- Las muestras congeladas deben descongelarse rápidamente en un baño de agua durante 4-5 minutos a 37°C y no más tiempo para evitar la formación de crioprecipitado.
- Los pacientes con hematocrito elevado por encima del 55% tienen un volumen de plasma reducido que conduce a un incremento exponencial de TP y del TTPa, lo cual puede evitarse ajustando la proporción de sangre para el anticoagulante.
- La presencia de ictericia, hemólisis y hematocrito < 20 % puede acortar o alargar falsamente los tiempos de coagulación. Siempre se debe realizar una nueva extracción de muestras en ayunas, de forma menos traumática o cuando haya mejorado la anemia. Si la hemólisis es in vivo, puede considerarse analizar las muestras y valorar los resultados con precaución.
- Los resultados de algunas pruebas de TP y de TTPa son diferentes si las muestras se recolectan en citrato trisódico al 3.8%. La muestra debería mezclarse rápida y adecuadamente con una solución de citrato mediante inversión suave 3 o 4 veces.
- La presencia de una concentración de triglicéridos > 750-1.000 mg/dl puede interferir en la medición de los tiempos de hemostasia, impidiendo una correcta medición por métodos ópticos. En estos casos debe repetirse la determinación tras ayuno de al menos 12 horas.
- La coagulación de la muestra por una mala extracción o transporte puede producir el alargamiento o acortamiento de tiempos por consumo de factores e inhibidores en el coágulo formado espuriamente en la muestra.
- Si el plasma pobre en plaquetas (PPP) debe congelarse para pruebas futuras, las condiciones de almacenamiento afectarán la estabilidad del material congelado. Si la muestra se congela a -70°C, puede almacenarse durante hasta seis meses. El almacenamiento a -20°C generalmente es inadecuado.

Preparación del plasma pobre en plaquetas (PPP).

- El recuento plaquetario residual en el PPP depende de las condiciones de centrifugación, incluyendo efectos adversos en la prueba de la función plaquetaria si se utilizan centrifugas refrigeradas, ya que el frío puede activar las plaquetas (12, 16).
- El PPP puede mantenerse a temperatura ambiente (20-25°C) antes de las pruebas (1).
- No debería usarse plasma hemolizado durante la recolección y el procesamiento para pruebas de la función plaquetaria, pruebas de TTPa o pruebas relacionadas, independientemente del método y el instrumento que se utilicen para el análisis. Las pruebas de TP y fibrinógeno resultan menos afectadas, y solamente la hemólisis macroscópica in vitro podría ser relevante (1, 12, 17).
- Los criterios de aceptación de muestras deberían ponderar los riesgos de rechazarlas (y el retraso o la falta de resultados) y los riesgos de aceptarlas y realizar las pruebas (y el grado en que los artefactos de la muestra puedan o no incidir en el manejo clínico) (1).

Estudios de corrección (1).

- Las pruebas de detección anormales pueden investigarse con mayor profundidad mediante estudios de corrección o de mezclas usando lotes de plasma normal pueden ayudar a definir si los tiempos de coagulación prolongados se deben a una deficiencia de factor, o a anticoagulantes circulantes, o a inhibidores.
- El TTPa de una mezcla de plasma del paciente/normal podría ser inicialmente normal y después progresivamente prolongado al incubarse, cuando hay presencia de un inhibidor dependiente del tiempo (ej. muchos auto anticuerpos adquiridos contra el FVIII), si bien este patrón pudiera ser variable en casos con cinética compleja.
- Los estudios de corrección, con plasma desprovisto de FVIII/FIX, pueden usarse para identificar la deficiencia específica, si no hubiera un ensayo de factor disponible.

Dosaje de factores por método coagulométrico y cromogénico.

- El método diagnóstico de la hemofilia A o B es la dosificación del FVIII o FIX.
- Medida del Factor VIII coagulante (FVIII:C) y Factor IX coagulante (FIX:C) por método de coagulométrico en una etapa, es una técnica basada en el TTPa que utiliza un plasma deficiente en FVIII, en el caso de cuantificación del FVIII, o plasma deficiente en FIX, para la cuantificación del FIX. Es el tiempo de coagulación dependiente de la actividad del FVIII en un sistema en el que este factor es la única variable (plasma deficiente en FVIII). Es imprescindible la realización de una curva de calibración (para cada uno de los dos factores) con diferentes diluciones. De esa curva de calibración se obtiene el nivel de actividad del plasma problema (18).
- Método cromogénico para la determinación de la actividad del FVIII cromogénico (FVIII:Cr) se basa en el hecho de que, en presencia de fosfolípidos, el Factor X (FX) es activado por el Factor IX activado (FIXa). Esta activación está potenciada por el Factor VIII activado (FVIIIa). Utilizando una concentración óptima de calcio, fosfolípidos, FIXa y un exceso de FX, la proporción de activación de este FX es dependiente de la cantidad de FVIII. El FIXa generado hidroliza un sustrato cromogénico que libera un grupo cromogénico sintético como la paranitroanilina (pNa). La cantidad de FIXa generado y, en consecuencia, el color, es proporcional a la actividad

del FVIII en la muestra. Necesita también, una curva de calibración (18).

- En el diagnóstico de hemofilia A, debe usarse tanto el método coagulométrico de una etapa como el método cromogénico, incluso si con uno de los métodos obtenemos un resultado normal (5).
- En el caso del diagnóstico de hemofilia B, debe usarse el método coagulométrico de una etapa (10).
- No existe evidencia suficiente para recomendar el método cromogénico del FIX (5).
- Debe tenerse en cuenta que el reactivo usado para la detección del FVIII:C o FIX:C en una etapa debe contener niveles de FVIII o FIX inferiores al 1 % y en torno al 100 % del resto de factores que influyen en el TTPa. El TTPa usado para la determinación factorial debe ser insensible al anticoagulante lúpico (11).
- El plasma estándar utilizado para la calibración, ya sea comercial o preparado localmente, debe ser trazable a un estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Los resultados deben notificarse en unidades internacionales (UI/ml o UI/dl).
- Se recomienda realizar el paralelismo de factores con al menos tres muestras para el diagnóstico de hemofilia A o B, se realiza calculando el coeficiente de variación (CV) de tres resultados mediante la ecuación: $CV = ([desviación\ estándar / media] \times 100)$. Si el CV es inferior al 15 %, se debe informar el promedio de los tres resultados; si es superior, debe evaluarse la presencia de causas de interferencia como inhibidores, heparina en la muestra, fármacos antitrombóticos, etc. (15).
- Para informar resultados bajos de FVIII o FXI con cualquiera de los métodos se precisa de una curva de calibración adicional o extendida. No es aceptable emitir resultados por extrapolación de la curva estándar.
- Se debe determinar un control interno con un coeficiente de variación intraensayo menor del 10 % antes de cada tanda de muestras a analizar (15).

Personal capacitado.

- Las pruebas de tamizaje de la coagulación más sencillas son complejas por naturaleza. Para garantizar la precisión y fiabilidad de los resultados, es imprescindible que los profesionales bioquímicos y técnicos de laboratorio dedicados al campo de la coagulación posean un conocimiento exhaustivo de los principios subyacentes y la metodología de estas pruebas, sino que también cuenten con capacitaciones adicionales.

1.3. TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA.

1.3.1. Atención integral de la hemofilia.

La atención integral fomenta la salud física, psicosocial y la calidad de vida; a la vez que disminuye la morbilidad y mortalidad.

El cuidado ideal de los pacientes con hemofilia, especialmente de quienes presentan las manifestaciones más graves de este trastorno de la coagulación, requiere más que solo el tratamiento de hemorragias agudas.

Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de las personas con hemofilia incluyen:

- La prevención de hemorragias y daño articular.
- La aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias.
- La atención de la salud psicosocial.

El manejo de complicaciones como:

- Daño articular o muscular y otras secuelas de las hemorragias.
- Desarrollo de inhibidores e infección(es) viral(es) transmitida(s) por productos sanguíneos.

Es importante que el paciente sea evaluado por un equipo multidisciplinario, que son los encargados de diseñar un plan de atención coordinado e individualizado para el paciente. Este equipo debe estar formado por (1, 18):

- El médico especialista en Hematología (principal), Supervisa el tratamiento del paciente, que incluye solicitar pruebas diagnósticas de laboratorio, establecer el tratamiento y monitorear la salud y las necesidades médicas del paciente. Coordina atención con otros especialistas y miembros del equipo multidisciplinario (odontólogo, fisioterapia, etc.), supervisa el tratamiento y organiza las reuniones periódicas del equipo. En caso de no contar con un médico hematólogo, estas funciones podrán ser asumidas por especialistas en Medicina Interna, Pediatría o Médico General que cuenten con capacitación en hemofilia, actuando en coordinación con los especialistas hematólogos.
- Licenciada (o) en Enfermería organiza la atención, educa a los pacientes y a sus familias, es el primer contacto para los pacientes con un problema agudo o que requieren un seguimiento, es capaz de evaluar a los pacientes y aplicar el tratamiento inicial cuando corresponda. Además, realiza la preparación y administración de medicamentos, efectúa los registros correspondientes en los cuadernos de hemofilia y registros internos del servicio, envía los formularios solicitados por las entidades pertinentes, coordina con farmacia el uso y aprovisionamiento de medicamentos en la institución. En caso de no contar esta profesional, estas funciones podrán ser asumidas por auxiliares en enfermería que cuenten con la capacitación en hemofilia.
- Licenciada (o) en Trabajo social y/o Psicología, realizan las valoraciones psicosociales del paciente y su familia, contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento, gestiona y facilita el acceso a los recursos que dispone la comunidad, como grupos de apoyo, etc.
- Licenciada (o) en Fisioterapia, desempeña un papel importante para instruir a las personas con hemofilia y sus cuidadores sobre medidas preventivas; facilita la recuperación funcional completa después de cada episodio de hemorragia; y asesora a los pacientes sobre el mantenimiento de su salud musculoesquelética. Realiza un plan de tratamiento y recuperación de las lesiones osteomusculares.
- Licenciada (o) en Bioquímico, responsable de realizar las pruebas sanguíneas esenciales que permitan establecer el diagnóstico y el monitoreo de la terapia (pruebas de coagulación de la sangre, ensayos de factor y ensayos de inhibidores). Solicita los reactivos necesarios para tal objeto, orienta y supervisa la correcta toma de muestras.

- Licenciada (o) en Odontología y/o Odontopediatra, realiza prevención y tratamiento odontológico mediante técnicas especiales de hemostasia, también el seguimiento de la salud oral.
- Otros profesionales que realizan la prevención como el tratamiento: ortopedia-traumatología, reumatología, medicina física y rehabilitación y terapeuta ocupacional.

El equipo de atención integral también deberá contar, entre otros, con los siguientes profesionales (o bien tener acceso a ellos):

- Infectólogo.
- Inmunólogo.
- Ginecólogo/obstetra.
- Farmacéutico.
- Asesor en genética.

Las funciones que cumplen los miembros del equipo principal pueden variar según la disponibilidad y conocimientos del personal capacitado, así como la organización de los servicios que proporciona el establecimiento de salud.

Los objetivos de equipo multidisciplinario:

- Diagnóstico temprano.
- Buscar tasa anual de sangrado cero.
- Recuperar las secuelas articulares mejorando la calidad de vida de paciente.
- Brindar al paciente la seguridad y tranquilidad de atención oportuna, eficaz y de calidad.
- Conformar una red nacional de atención en Hemofilia.

Todos los miembros del equipo principal deben tener experiencia y capacidad para tratar los trastornos de la coagulación y estar disponibles para atender a los pacientes en tiempo y forma. Deberá existir atención de emergencias en todo momento.

Será necesario contar con los siguientes recursos de apoyo:

- Acceso a un laboratorio con capacidad para realizar estudios de factores de coagulación y pruebas de inhibidores con resultados precisos y exactos.
- Suministro de los concentrados de factor de coagulación apropiados, ya sean derivados de plasma o recombinantes, así como de otros agentes hemostáticos como la desmopresina (DDAVP), agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico) y de ser posible Emicizumab; si los concentrados de factor de coagulación no están disponibles, garantizar el acceso a componentes sanguíneos seguros, como plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitados.
- Insumos para inmovilizar con yeso y/o entablillado y elementos auxiliares de movilidad o soporte, según sea necesario.

- Acceso a otros especialistas para la atención específica de patologías asociadas a la Hemofilia.
- Las atenciones también podrían realizarse por Telesalud, siempre y cuando el paciente se encuentre estable, previa coordinación y autorización del médico tratante. Asimismo, las consultas de seguimiento con el médico especialista en hematología pueden ser coordinadas por este medio.

El equipo de atención integral deberá contar con los recursos necesarios para ofrecer apoyo al paciente y su familia. Por ello, habrá que identificar los recursos y estrategias que ayuden a enfrentar:

- Los riesgos y problemas de la vida cotidiana, en especial en lo relacionado con el tratamiento de las hemorragias.
- Los cambios relacionados con las diferentes etapas del crecimiento y desarrollo del paciente (principalmente, la adolescencia y la tercera edad).
- Los aspectos relacionados con la escolaridad y el empleo.
- Los riesgos de tener otro hijo afectado por la enfermedad y las opciones que existen.

1.3.2. Control y seguimiento.

Los controles estándar deben realizarse mínimo cada 12 meses, permiten elaborar una evaluación longitudinal para cada paciente e identificar problemas nuevos o potenciales en una etapa temprana y así modificar los programas de tratamiento.

Los pacientes deben consultar con el equipo de atención multidisciplinaria después de cada episodio hemorrágico grave.

Se deberán evaluar los siguientes puntos, revisar y reforzar la información suministrada sobre:

- El acceso venoso.
- La hemostasia (registros de hemorragias).
- El uso de los productos para la terapia de reemplazo.
- La respuesta del paciente.
- El estado musculoesquelético que implica la detección de las disfunciones y evaluación de funciones mediante un examen clínico de articulaciones y músculos, complementado con una evaluación radiológica anual o cuando sea indicada.
- El desarrollo de inhibidores, abarcando el monitoreo y la detección.
- Estado psicosocial, salud mental y bucal.

Indicadores de seguimiento.

Las recomendaciones internacionales para realizar seguimiento oportuno de los pacientes con hemofilia, de acuerdo al consenso de expertos, se ha estandarizado con indicadores de seguimiento al tratamiento farmacológico con factor de coagulación de reemplazo, datos que deben ser reportados con periodicidad anual.

Cuadro N° 4. Indicadores de seguimiento de la Hemofilia.

INDICADOR	OPERACIONALIZACION	RESPONSABLE
Tasa anual de sangrado (hemorragias en general)	N° de episodios de sangrado/ personas año de seguimiento	Establecimiento de salud
Tasa anual de sangrado articular (hemartrosis)	N° de episodios de hemartrosis/ personas año de seguimiento	Establecimiento de salud

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición FMH 2020.

Principios de cuidado.

Es fundamental prevenir las situaciones que representan un riesgo de traumatismo y por tanto de hemorragia:

- El cuidado debe orientarse principalmente a prevenir y tratar las hemorragias con el factor de coagulación deficiente.
- La deficiencia específica de factor debe tratarse con el concentrado del factor específico.
- Las hemorragias agudas deben tratarse cuanto antes, preferentemente dentro de las 2 horas de haberse producido. Ante la duda, aplique el tratamiento.
- Los pacientes suelen reconocer los primeros síntomas de las hemorragias, incluso antes de que se manifiesten los signos físicos; con frecuencia tienen una sensación de cosquilleo o “aura” (22).
- Durante un episodio hemorrágico agudo, debe realizarse la administración del medicamento y luego evaluar el lugar de la hemorragia.
- Evitar inyecciones musculares ya que pueden provocar hemorragias dolorosas. La mayoría de los medicamentos deben administrarse por vía oral, intravenosa ó intraarterial (2).
- En episodios hemorrágicos graves que podrían poner en peligro la vida, en especial en cabeza, cuello, tórax y tracto gastrointestinal, el tratamiento con factor debe iniciarse de inmediato, aún antes de completar la evaluación de diagnóstico (2).
- Para facilitar la aplicación del tratamiento que corresponda en situaciones de emergencia, todos los pacientes deben llevar consigo la Credencial Médica de Hemofilia, a fin de que se acceda fácilmente, dado que la misma indica el diagnóstico, la gravedad del trastorno de la coagulación, los datos para comunicarse con el médico o establecimiento de salud que los atiende.
- La administración de desmopresina (DDAVP) puede elevar el nivel de FVIII a valores suficientes (3 a 6 veces los valores basales) para controlar las hemorragias en los pacientes con hemofilia A leve y moderada. Se recomienda realizar la prueba para valorar la respuesta a la DDAVP en cada paciente (5).
- Las venas deben tratarse con cuidado, ya que constituyen las líneas vitales de una persona con hemofilia. Para ello se recomienda usar agujas tipo mariposa de calibre 23 o 25 (1, 21).
- Nunca corte una vena, excepto en caso de emergencia.

- Después de una punción venosa, aplique presión de 3 a 5 minutos. Evite el uso de dispositivos de acceso venoso siempre que sea posible, aunque puede ser necesario en algunos niños.
- Las terapias coadyuvantes pueden utilizarse para controlar las hemorragias, en especial ante la falta de concentrados de factor de coagulación, ya que pueden reducir la necesidad de los mismos.
- Si la hemorragia no cesa a pesar del tratamiento adecuado, deberá medirse el nivel del factor de coagulación y realizarse una prueba de inhibidores, si dicho nivel fuera extremadamente bajo.
- Para la prevención de hemorragias puede recurrirse al reemplazo profiláctico del factor.
- El tratamiento domiciliario puede emplearse para tratar episodios hemorrágicos leves a moderados.
- Debe fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras actividades que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación y el mejoramiento del estado físico (consulte el apartado).
- Los pacientes deben evitar aquellas actividades en las que podrían producirse traumatismos.
- Tanto los controles frecuentes del estado de salud y la evaluación de los resultados constituyen una parte esencial del cuidado.
- Debe evitarse el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria, particularmente el ácido acetilsalicílico (ASA) y las drogas anti-inflamatorias no esteroides (AINE), excepto ciertos inhibidores COX-2 (2,21).
- El uso de analgésicos como paracetamol o acetaminofén es una alternativa segura.
- Deben elevarse los niveles del factor a los valores adecuados antes de someterse a cualquier procedimiento invasivo.
- Es fundamental mantener una buena salud oral para prevenir las enfermedades periodontales y caries, que predisponen al sangrado de encías (22).

Inmunizaciones

Se debe seguir el Esquema Nacional de Vacunación, pero debe ser administrado por vía subcutánea en lugar de intramuscular o intradérmica con el fin de prevenir hemorragias musculares. Excepcionalmente, la vía intramuscular podrá utilizarse si la vacuna lo requiere específicamente y el paciente esté cubierto con la administración profiláctica de concentrados del factor de la coagulación y/o tratamiento con Emicizumab.

Se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones (1, 23):

- Aplique presión directa al lugar de la inyección durante por lo menos 10 minutos como a fin de reducir hemorragia e inflamación. Debería aplicarse hielo en el sitio de la inyección durante 5 minutos antes de la vacunación, también puede ser necesario frío local post vacuna.
- Se recomienda la autoinspección/palpación del sitio de la inyección varios minutos y de 2 a 4 horas después de la inyección, con el propósito de asegurarse de que no haya hematoma.

- La molestia en el lugar durante 1-2 días después de la inyección no debería ser motivo de alarma, a menos que empeore y esté acompañada de inflamación. Cualquier efecto adverso (ej.: hematoma, reacción alérgica) debería reportarse al Hospital en el que recibe atención.
- Si la vía de administración tuviera que ser mediante inyección intramuscular debería administrarse una dosis de concentrado de factor de coagulación.
- Los pacientes con hemofilia y deficiencias en el sistema inmune no deben recibir vacunas con virus activos, como la vacuna oral de polio, rotavirus, la triple viral (SPR), fiebre amarilla, varicela, con las que el riesgo de infección sobrepasa el beneficio de la vacuna. También se recomienda recibir las inmunizaciones habituales, incluso las vacunas contra el neumococo, influenza y contra las hepatitis A y B.
- La serie de vacunas para hepatitis A y B deben administrarse a todos los pacientes recién diagnosticados y a aquéllos que no han estado expuestos al virus de la hepatitis, ya sea A ó B. Los miembros de la familia que participan en la terapia de reemplazo de factor en el hogar y cuyos análisis son negativos también deben recibir la serie de vacunas. Pero puede no resultar tan eficaz en las personas con infección por VIH.
- Las personas con trastornos de la coagulación no corren un mayor riesgo de contraer COVID-19 o de presentar una forma grave de la enfermedad, de modo que no son considerados un grupo prioritario para la vacunación.
- No hay contraindicaciones para la administración de vacunas intramusculares, si se realiza de forma cuidadosa bajo supervisión en los centros de tratamiento, se recomienda la administración con aguja fina, el calibre más pequeño (calibre 25-27) y presionar de forma continuada y fija sobre el punto de punción durante al menos 10 minutos, además vigilar la aparición precoz de complicaciones hemorrágicas tras la administración de las vacunas.

Estado físico y práctica de actividades.

Se debe fomentar la práctica de actividades físicas para promover una buena condición física y un desarrollo neuromuscular normal, con énfasis en el fortalecimiento de los músculos, la coordinación, el estado físico en general, las funciones físicas, un peso saludable y la autoestima.

La densidad ósea puede disminuir en las personas con hemofilia. Para los pacientes que presentan disfunciones musculoesqueléticas importantes, se deberá fomentar los ejercicios con peso que promuevan el desarrollo y mantenimiento de una buena densidad ósea, en tanto y en cuanto la salud de sus articulaciones se los permita (1).

La elección de las actividades debe ser acorde con las preferencias e intereses de cada persona, así como su habilidad, condición física, costumbres locales y recursos disponibles.

Se recomienda lo siguiente:

- La práctica de deportes de bajo impacto como caminata, natación, tenis de mesa, ajedrez, baile, ciclismo, yoga y el tenis de mesa
- No se recomiendan los deportes de alto contacto, como los que conllevan algún riesgo y deben practicarse únicamente bajo una supervisión adecuada y tener una condición física idónea dado que no todos los pacientes lo pueden realizar, son: basquetbol, béisbol, patineta, patines (de todo tipo), ciclismo de montaña, fútbol.

- No se recomienda los deportes como el boxeo, fútbol americano, motociclismo, lucha libre, karate y cualquier tipo de arte marcial.
- La elección de las actividades debe ser acorde con las preferencias e intereses de cada persona, así como su habilidad, condición física, costumbres locales y recursos disponibles.
- Antes de que los pacientes con hemofilia comiencen alguna actividad deportiva se debe discutir e informar sobre su conveniencia, el equipo protector necesario, la profilaxis correspondiente (factor y otras medidas) y la condición física que se requiere antes del inicio de la actividad y si es apropiada.
- Las articulaciones diana pueden protegerse con sujetadores o entablillados durante la actividad, en especial ante la ausencia de cobertura con el factor de coagulación.
- Después de una hemorragia, las actividades deben retomarse gradualmente a fin de minimizar las probabilidades de una nueva hemorragia.

1.3.3. Principios básicos del tratamiento.

Se conocen dos formas de tratamiento en la hemofilia: la terapia de reemplazo periódica (profilaxis) y la terapia de reemplazo episódica (terapia a demanda).

En la adquisición de concentrados de factor de coagulación (CFC) para el tratamiento de los pacientes con hemofilia se debe garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los productos, en cumplimiento a la Ley 1737, Ley del medicamento y Decreto Supremo N° 25235.

Asimismo, la Federación Mundial de Hemofilia avala los medicamentos antihemofílicos que se encuentran en su Registro de Concentrados de Factores de la Coagulación. Este listado valida los altos estándares de seguridad, eficacia y calidad de los productos, los cuales también cuentan con las certificaciones de entidades regulatorias como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o la Administración de Alimentos Medicamentos (FDA) u otras farmacopeas internacionales reconocidas.

Terapia de reemplazo de factor de coagulación periódica o profilaxis de la hemofilia.

La profilaxis en la hemofilia consiste en la administración periódica de productos terapéuticos cuyo objetivo es mantener la hemostasia a fin de evitar hemorragias, particularmente hemorragias articulares, que darían lugar a artropatías y discapacidades (1). Este enfoque permite a las personas con hemofilia llevar una vida saludable y activa, posibilitando su participación en las actividades físicas y sociales, en el ámbito del hogar, la escuela, el trabajo y la comunidad.

Es necesario e importante la incorporación del tratamiento profiláctico continuo e ininterrumpido para evitar complicaciones y discapacidades, buscando así preservar las funciones musculoesqueléticas normales.

La profilaxis, fue concebida a partir de la observación que los pacientes con hemofilia moderada y nivel de factor de coagulación >1 UI/dl rara vez padecen hemorragias espontáneas y tienen una mejor preservación de la función articular (2).

En general, entre mayores sean las concentraciones de factor en todo momento, menores serán las hemorragias. Por cada incremento de 1% en las concentraciones basales de factor (en personas con hemofilia que no reciben profilaxis) hay una disminución en la frecuencia de las hemorragias, y cuando las concentraciones basales de FVIII:C se encuentran por arriba de 15 UI/dL (15%), las

hemorragias espontáneas son poco comunes. Se cree que lo mismo aplica para las concentraciones de FIX:C, si bien esto ha sido menos estudiado. De manera similar, se ha demostrado que a mayor tiempo con concentraciones de FVIII inferiores a 1 UI/dL (1%), mayor será la tasa de sangrados entre dosis de tratamiento durante la profilaxis (1).

Cuadro N° 5. Profilaxis convencional con factor para las hemofilias A y B, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis.

Profilaxis Primaria	Profilaxis continúa periódica iniciada en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada mediante examen físico y/o estudios de imágenes, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y de los 3 años.
Profilaxis Secundaria	Profilaxis continúa periódica iniciada después de 2 o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de enfermedad articular; generalmente a los 3 años o después.
Profilaxis Terciaria	Profilaxis continua periódica iniciada después de la aparición de enfermedad articular documentada. La profilaxis terciaria generalmente se refiere a la profilaxis iniciada en la edad adulta.

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición FMH 2020

Cuadro N° 6. Profilaxis convencional con factor de vida media estándar, definida según su intensidad.

Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B
Profilaxis con dosis altas	25-40 UI FVIII/kg cada 2 días (>4000 UI/kg por año)	40-60 UI FIX/kg dos veces por semana (>4000 UI/kg por año)
Profilaxis con dosis intermedias.	15-25 UI FVIII/kg 3 días por semana (1500-4000 UI/kg por año)	20-40 UI FIX/kg dos veces por semana (2000-4000 UI/kg por año)
Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, conforme sea necesario)	10-15 UI FVIII/kg 2-3 días por semana (1000-1500 UI/kg por año)	10-15 UI FIX/kg 2 días por semana (1000-1500 UI/kg por año)

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición FMH 2020

Régimen holandés.

Las dosis empleadas son de 20-40 U/kg de FVIII (factor VIII) administradas 2 ó 3 veces a la semana y de 30-40 U de FIX (factor IX) infundidas 1 o 2 veces a la semana (25).

Régimen canadiense.

Los niños inician la profilaxis a la edad de 1 y 2 años con 50 U/kg administrados una vez a la semana. Se les efectúa una evaluación clínica cada 3 meses. En aquellos que experimenten 3 hemorragias en

la misma articulación o 4 hemorragias totales desde la última visita se incrementa la dosis a 30 U/kg administradas dos veces a la semana. Si en la siguiente visita se observan episodios hemorrágicos, se incrementan las infusiones a 25 U/kg en días alternos (25).

Administración y plan de aplicación de dosis.

Existen 2 protocolos de profilaxis que se utilizan en la actualidad y para los cuales existen datos a largo plazo (25):

- El protocolo de Malmo: 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.
- El 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.

El protocolo deberá ser lo más individualizado posible, en función de la edad, el acceso venoso, el fenotipo hemorrágico, la actividad y la disponibilidad de concentrados de factor de coagulación (1).

Una alternativa para el tratamiento de los niños más pequeños es iniciar con el tratamiento profiláctico una vez por semana e ir ajustando la dosis en función de las hemorragias y el acceso venoso.

Se recomienda administrar profilaxis en horas de la mañana a fin de cubrir las actividades del día y antes de participar en `` con alto riesgo de lesiones.

Inicio de profilaxis y ventajas de la profilaxis.

El inicio de la profilaxis a edad temprana y administrada en dosis adecuadas debería considerarse la norma terapéutica para el tratamiento de la hemofilia hasta que esté disponible una terapia alterna de largo plazo, como por ejemplo la terapia génica.

La profilaxis de dosis altas y profilaxis con dosis bajas (que pueden incrementarse paulatinamente) son las principales maneras de administrar medicamentos antihemofílicos y se diferencian principalmente en la frecuencia de administración de los CFC y no tanto en las dosis usadas.

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) indica que no hay diferencias importantes entre cómo empezar y cuándo empezar la profilaxis con CFC ya sea con productos de vida media estándar (VME) o productos de vida media prolongada (VMP). En ambos casos, la profilaxis debería iniciarse de manera precoz, con un método de dosis altas/frecuencia alta, o con un método de dosis bajas seguido de incremento paulatino de la frecuencia.

Para pacientes pediátricos con hemofilia A o B grave, la FMH recomienda el inicio precoz de la profilaxis con concentrados de factor de coagulación (FVIII/FIX de vida media estándar o prolongada) u otro(s) agente(s) hemostático(s) antes de la aparición de la enfermedad articular e, idealmente, antes de los 3 años, a fin de prevenir hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento, incluso hemartrosis que podrían generar enfermedad articular (1,2, 21).

Para adolescentes y adultos con hemofilia que presentan signos de daño articular y que todavía no han iniciado la profilaxis, la FMH recomienda el inicio de la profilaxis terciaria a fin de reducir el número de hemartrosis, hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento, y disminuir la progresión de la artropatía hemofílica.

Terapia de reemplazo de factor de coagulación episódica (terapia a demanda).

Significa administrar factor en cada evento hemorrágico (2):

- Administrar tratamiento precoz con terapia de reemplazo de factor; es decir, dentro de las dos horas siguientes al inicio de los síntomas. No se debe esperar a que aparezcan señales físicas.
- Si hubiera sospecha de hemorragia intracraneal, administrar tratamiento de inmediato.
- El reconocimiento y el tratamiento precoz limitarán el daño en los tejidos. Además, se necesitará menos factor y no habrá interrupción en las actividades.
- Si una persona con hemofilia ha sufrido una lesión o piensa que puede tener una hemorragia, primero administrar el tratamiento y después realizar las pruebas diagnósticas.

Tratar las venas con cuidado. Las venas son los conductos vitales de una persona con hemofilia (1).

- Se recomiendan agujas mariposa de calibre 23 ó 25.
- Nunca seccionar una vena, excepto en caso de emergencia extrema; un corte destruye las venas.
- Después de la punción venosa, aplicar presión con unos o dos dedos durante cinco minutos, esto evitara la formación de hematomas en los sitios de acceso venoso.
- Use las venas de la parte superior de la mano, la parte superior del antebrazo, o la parte interior del codo. Palpe las venas para ver su tamaño y la dirección en que ellas se encuentran.
- No use la misma vena y el mismo punto para cada infusión, rote el uso de las venas.
- Nunca usar las venas de la parte interior de las muñecas. Estas venas están muy cerca de los nervios y las arterias.
- Un torniquete se debe colocar unas tres pulgadas sobre el punto donde se va a dar el pinchazo con la aguja.

Evitar administrar productos que provocan disfunción plaquetaria, especialmente los que contienen ácido acetilsalicílico.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos deben usarse con precaución. Se recomienda el acetaminofén, con o sin codeína, para controlar el dolor.

Cuando se usen múltiples medicamentos, se debe tener en cuenta posibles interacciones.

Tabla N° 2: Cálculo del factor VIII y factor IX (tratamiento de hemorragias específicas), procedente de los protocolos de la Federación Mundial de la Hemofilia.

Tipo de Hemorragia	Hemofilia A (VIII)		Hemofilia B (IX)	
	Nivel deseado	Dosis (Unidades Kg)	Nivel deseado	Dosis (Unidades Kg)
Articular				
Adultos	40-50%	20-25	40-50%	40-50
Niños	80-100%	40-50	80-100%	80-100
Muscular (Excepto iliopsoas)	50%	25	50%	50
Musculo Iliopsoas				
Inicial	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
Mantenimiento	>50%	25	>50%	50
SNC/Cabeza				
Inicial	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
Mantenimiento	>50%	25	>50%	50
Garganta y nuca				
Inicial	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
Mantenimiento	>50%	25	>50%	50
Gastrointestinal				
Inicial	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
Mantenimiento	>50%	25	>50%	50
Oftálmica				
Inicial	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
Mantenimiento	>50%	25	>50%	50
Renal	50-100%	25	50%	50
Laceración Profunda	50-100%	25-50	50-100%	50-100

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 2ª edición 2008

Tratamiento Coadyuvante.

Los tratamientos coadyuvantes son importantes, particularmente donde los concentrados de factor de la coagulación son limitados o no están disponibles, ya que tales coadyuvantes podrían disminuir la cantidad de productos de tratamiento requeridos.

1.3.4. Primeros Auxilios en Hemofilia.

Además de aumentar los valores de factor con concentrados de factor de coagulación (o desmopresina para el caso de hemofilia A leve), la técnica de protección (con entablillado), reposo, hielo, compresión y elevación (Método PRICE) puede emplearse como tratamiento coadyuvante para las hemorragias musculares y articulares (2,16).

La fisioterapia o la rehabilitación son especialmente importantes para el mejoramiento y la recuperación funcional después de las hemorragias musculo-esqueléticas y para los pacientes con artropatía hemofílica establecida (26).

Los medicamentos antifibrinolíticos (por ejemplo, el ácido tranexámico o el ácido epsilon aminocaproico) son eficaces como tratamiento coadyuvante para hemorragias en mucosas y para el caso de extracciones dentales.

Algunos inhibidores COX-2 pueden usarse con prudencia para inflamaciones articulares posteriores a una hemorragia aguda y en casos de artritis crónica.

1.3.4. Tratamiento domiciliario de la Hemofilia.

Tratamiento domiciliario para los pacientes con hemofilia se enmarca en las definiciones de profilaxis primaria y profilaxis secundaria, las cuales se puede llevar a cabo en el hogar, se requiere la capacitación acreditada de los cuidadores o pacientes en cuanto a conocimientos y técnicas, impartida por los médicos tratantes y el equipo multidisciplinario en coordinación de los Servicios Departamentales de Salud.

Este modelo de atención mejora la calidad de vida de los pacientes y permite iniciar precozmente el tratamiento, lo que incide en menores días de tratamiento en el hospital y menor daño al paciente por hemorragia. Siendo necesario e importante la incorporación del tratamiento profiláctico continuo e ininterrumpido para evitar complicaciones y discapacidades (1).

La capacitación debe establecer los conocimientos generales sobre la hemofilia, datos para reconocer una hemorragia, complicaciones más comunes, primeros auxilios, cálculo de dosis, preparación, almacenamiento y administración de concentrados del factor de coagulación, técnicas de asepsia, realización de punción venosa (acceso al catéter venoso central), mantenimiento de registros, el correcto almacenamiento y eliminación de agujas y elementos cortantes.

Los pacientes, padres o tutores deben llevar un registro de hemorragias que incluya fecha y localización de la hemorragia, dosis y número de lote del producto utilizado, así como cualquier efecto secundario.

Se deberán revisar y supervisar tanto la técnica de infusión como los registros de las hemorragias durante las consultas de seguimiento.

Los dispositivos de implantación para acceso venoso (Port-A-Cath) pueden facilitar mucho la aplicación de inyecciones y pueden ser necesarios para administrar la profilaxis a los niños más pequeños, debiendo evaluar el riesgo/beneficio que presenta cada paciente. El dispositivo de acceso venoso debe mantenerse perfectamente limpio y lavarse adecuadamente después de cada administración para prevenir la formación de coágulos (2).

Beneficios que tiene el tratamiento domiciliario.

Tratamiento precoz de la hemorragia, con lo que se disminuye el daño, secuelas y se acelera la recuperación.

- Posibilita la realización de la profilaxis de manera más cómoda, evitando la demora del viaje hasta el hospital.
- Disminuye los días de internación hospitalaria.
- Disminuye la cantidad de factor utilizado.
- Disminuye el ausentismo escolar y laboral.

- Ayuda al paciente y a la familia a ser más independientes.
- Permite realizar viajes, participar en actividades cotidianas, lograr mayor confianza en el manejo de la enfermedad.

1.3.5. Opciones terapéuticas para el tratamiento de la Hemofilia A.

Concentrados de factor VIII (FVIII).

El concentrado de FVIII liofilizado y preparado comercialmente se distribuye bajo una gran variedad de marcas. Desde mediados de los años 80, se han introducido nuevos productos que han sido sometidos a un proceso de inactivación viral. Estos productos se clasifican en dos categorías:

- Productos recombinantes.
- Productos fraccionados del plasma humano o plasmático.

Existen recomendaciones de productos específicos para pacientes con complicaciones tales como inhibidores o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (2, 27).

- Los concentrados se presentan en frascos para reconstituir en concentraciones desde 250 a 3.000 unidades.
- Cuando no hay inhibidores presentes, cada UI de FVIII derivado de plasma o recombinante de VME por kilogramo de peso corporal, infundida por vía intravenosa, incrementará el nivel plasmático de FVIII en aproximadamente 2 UI/dL. Este incremento (también llamado recuperación) depende de varios factores individuales, principalmente el índice de masa corporal (IMC). Es más elevado en pacientes con un IMC alto, y menos elevado en pacientes con un IMC bajo (1).
- La vida media del FVIII de VME es de aproximadamente 12 horas en adultos; su vida media es más corta en niños más pequeños y se incrementa con la edad (1).
- Debe verificarse la dosis calculada midiendo el nivel de factor del paciente.
- La fórmula para calcular la dosis para el FVIII es multiplicar el peso en kilos del paciente por el nivel de factor deseado por 0.5 veces, lo que indicará el número de unidades de factor necesarias.

$$\text{FVIII (UI)} = (\% \text{ Factor deseado} \times \text{Peso}) \times 0,5$$

Ejemplo: 45 Kg. x 40 (% de nivel deseado) x 0.5 = 900 unidades de FVIII.

- El FVIII debe infundirse lentamente por vía intravenosa (IV), velocidad que no exceda 3 ml por minuto en adultos y 100 unidades por minuto en niños pequeños.
- Administrar el contenido total de cada ampolla de FVIII, aún si se excede la dosis calculada previa valoración del médico.
- La infusión continua de FVIII debe ser supervisada por un Hematólogo, especialista o Médico General formado para el tratamiento de la hemofilia. Un bolo de 50 unidades/Kg seguido de 4-5 unidades/Kg por hora de FVIII proporcionará un nivel de FVIII aproximado del 100% en un paciente con hemofilia A severa. Los niveles de factor deben vigilarse diariamente. Los

concentrados de FVIII son estables en soluciones IV a temperatura ambiente durante por lo menos 12 horas.

- El CFC de FVIII debería infundirse lentamente, durante varios minutos, como se especifica en el prospecto del producto. La concentración máxima de factor del paciente debería medirse 15-30 minutos después de la infusión para verificar el nivel de actividad esperado de la dosis de FVIII administrada (1).
- Los concentrados pueden producir (con poca frecuencia) reacciones alérgicas (rinorrea, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vómitos, etc.) que se presentan en general durante la infusión o dentro de las horas siguientes, los antihistamínicos controlan los síntomas.
- En el caso de pacientes que se someterán a cirugía o de aquellos con hemorragias graves que requieren infusiones frecuentes, es necesario el monitoreo de laboratorio de los niveles de FVIII, incluyendo la medición de la concentración mínima de FVIII para ayudar al cálculo de las dosis subsecuentes (1).
- Las dosis subsecuentes deben basarse en la vida media del FVIII y en la recuperación del factor del paciente a quien se administró un producto específico. No obstante, la vida media en pacientes individuales no puede pronosticarse simplemente a partir de las características del paciente, tales como edad y peso corporal, y generalmente requiere una determinación empírica (2).
- La infusión continua puede permitir una disminución en la depuración del factor, en la dosificación y en la cantidad total de CFC usado. Podría ser más rentable para pacientes con hemofilia grave, dependiendo de las dosis utilizadas para infusiones en bolo continuas e intermitentes. Sin embargo, debería tenerse precaución si se considera la infusión continua para pacientes con hemofilia leve, ya que esta se ha relacionado con un mayor riesgo de aparición de inhibidores, aunque la contribución de la infusión continua por sí sola podría confundirse por la presencia de variantes patogénicas de alto riesgo en la hemofilia A leve (1).
- Las dosis para infusión continua deberían ajustarse con base en frecuentes ensayos de factor (generalmente una vez al día) y cálculos de la depuración, señalando que la depuración de factor podría incrementarse inmediatamente después de una cirugía o con hemorragias graves (ej. pérdida de sangre de >500 mL), casos en los que podrían necesitarse bolos adicionales de CFC para mantener concentraciones eficaces. En el caso de algunos CFC, la estabilidad puede demostrarse hasta por 12 horas después de la preparación de la solución, lo que permite la infusión continua durante varias horas (1).

Crioprecipitado

Hemocomponente que se obtiene del plasma humano, el contenido promedio de FVIII por bolsa es de 60-100 unidades, No se recomienda su uso para el tratamiento de la hemofilia A, por el elevado número de bolsas necesarias, el riesgo de transmitir enfermedades y reacciones transfusionales severas. Sin embargo, se constituye en un tratamiento de apoyo cuando no hubiera Concentrados de Factores de la Coagulación disponibles (2).

Desmopresina (DDAVP).

La desmopresina, un vasoconstrictor análogo sintético y su presentación intranasal resulta útil en el tratamiento de personas con hemofilia leve (2).

La desmopresina libera el FVIII almacenado en combinación con FVW al sistema circulatorio e incrementa su nivel de dos a tres veces, lo que generalmente es suficiente para proporcionar hemostasia en caso de episodios hemorrágicos menores. La ventaja de este producto es que reduce o evita la exposición a hemoderivados y generación de inhibidores.

Estas son algunas de las preparaciones adecuadas:

- 4 mg/ml para uso intravenoso
- 15 mg /ml para uso intravenoso y subcutáneo.
- 150 mg por dosis medida en spray nasal.

Antes de su uso terapéutico, la desmopresina debe evaluarse de la siguiente manera (21):

- Medir el nivel de factor antes de la infusión.
- Infundir la desmopresina lentamente EV (0.3 µg/kg de peso corporal, diluidos en 30-50 cc de solución salina normal), durante un período de 15-30 minutos.
- Medir el nivel del factor 30-60 minutos después de la infusión.
- Se puede repetir hasta un máximo de tres veces con un intervalo de 6-12 horas entre dosis.

La desmopresina intranasal es 15 veces más concentrada que la usada para el tratamiento de diabetes insípida y enuresis. La dosis recomendada es 150 µg (una sola pulsación) en una de las fosas nasales para niños mayores de 5 años y de menos de 50 kg de peso cada 24 horas (máximo cada 12 horas) y se administra 300 µg una pulsación en cada orificio nasal) durante la hemorragia y se puede repetir cada 12 horas (21) para pacientes que pesan más de 50 kg. Debido a la marcada variabilidad de respuesta a la desmopresina intranasal, todos los pacientes deben someterse a pruebas antes de su uso terapéutico. Como en el caso de la desmopresina IV, el uso de desmopresina intranasal debe limitarse, a una dosis diaria a fin de evitar el agotamiento de las reservas de FVIII (2).

La restricción de fluidos a $\frac{3}{4}$ de fluidos de mantenimiento es importante; asimismo se debe vigilar el sodio sérico durante períodos de uso diario repetido de desmopresina.

No se recomienda utilizar la desmopresina en niños menores de 2 años debido a un mayor riesgo de convulsiones como consecuencia de edema cerebral por retención hídrica/hiponatremia (21).

Instruir al paciente sobre las reacciones adversas que pudiera ocasionar el uso de este medicamento.

El uso de la desmopresina con una frecuencia mayor a una vez al día debe evaluarse con un médico familiarizado con el uso y complicaciones de este fármaco.

La desmopresina no tiene ninguna utilidad terapéutica en la hemofilia B, dado que no aumenta los niveles de FIX (21).

Agentes Antifibrinolíticos.

Ácido epsilón-aminocaproico (AEAC): Es un agente antifibrinolíticos que puede usarse junto con productos de FVIII para tratamientos dentales invasivos o hemorragias bucales. No se recomienda su uso en hematuria (1).

- La dosis es de 50-100 mg/kg/dosis, cada cuatro a seis horas durante siete a diez días, vía oral (máximo 2 gramos/dosis) o intravenosa (máximo 24 gramos en 24 horas). Una preparación líquida con ampollas o comprimidos triturados puede aplicarse como enjuague bucal.
- Presentación: amp. 10 ml concentración 200 mg/ml comprimidos 500 mg.

Ácido tranexámico (AT): Es otro agente antifibrinolítico.

- La dosis oral es de 25 mg/kg cada 8 horas durante 10 días para inhibir la fibrinólisis y permitir la cicatrización de heridas. También puede administrarse por infusión intravenosa (10 mg/ kg/dosis) 3-4 veces al día (21).
- Presentación: amp 500 mg/5ml Comp.: 500 mg.

El ácido tranexámico podría preferirse puesto que se requiere una dosis menor y podría ser menos costoso que el AEAC (2).

El ácido tranexámico se puede utilizar en combinación con CFC y agentes bypass. No obstante, debido al aumento del riesgo de aparición de acontecimientos tromboembólicos, no se debe administrar el ácido tranexámico hasta aproximadamente 6-12 horas después de la administración de FEIBA. El ácido tranexámico no es útil en la prevención o el tratamiento de las hemartrosis y no se debe utilizar para tratar la hematuria por el riesgo de provocar una uropatía obstructiva (21).

Está indicado para la prevención y el tratamiento de hemorragias debidas a un aumento de la fibrinólisis local o general, y también como terapia complementaria en el tratamiento de hemorragias mucosas (por ejemplo, epistaxis, menorragia, hemorragia poscirugía bucal o extracción dental) en pacientes con hemofilia A o B (21).

1.3.6. Opciones terapéuticas para el tratamiento de la Hemofilia B.

Concentrados de Factor IX (FIX).

El concentrado de FIX liofilizado, tratado con calor y preparado comercialmente a partir de plasma se distribuye bajo una gran variedad de marcas. Estos productos se clasifican en dos categorías (1):

- CFC de FIX puros, que pueden ser derivados de plasma o recombinantes.
- CFC de FIX que también contienen factores II, VII, IX y X, conocidos como concentrados de complejos protrombóticos (CCP), que en la actualidad se usan muy rara vez.

Los CFC de FIX puros se prefieren para el tratamiento de la Hemofilia B, por el riesgo es reducido de trombosis y complicaciones relacionadas con la coagulación intravascular diseminada (CID), en comparación de los concentrados de complejos protrombóticos, principalmente en cirugías, enfermedad hepática, terapia prolongada con dosis elevadas, trombosis previa o tendencia trombótica conocida, uso concomitante de fármacos que se sabe tienen potencial trombogénico (agentes antifibrinolíticos).

- Las ampollas se encuentran disponibles en dosis que varían entre aproximadamente 250-4000 unidades cada una (1).
- Cada unidad de FIX por kilogramo de peso corporal infundida elevará nivel plasmático de FIX en 1 UI/dL aproximadamente.
- La vida media del FIX de VME es de alrededor de 18 a 24 horas (1).

- Los CFC de FIX recombinantes no modificados tienen una menor recuperación que los CFC de FIX derivados de plasma, de manera que cada unidad de FIX infundida por kilogramo de peso corporal incrementará la actividad del FIX en aproximadamente 0.8 UI/dL en adultos, y 0.7 UI/dL en niños menores de 15 años (1).

La fórmula para calcular la dosis de FIX plasmático es tomar el peso del paciente en kilos y multiplicarlo por el nivel de factor deseado, lo que indicará el número de unidades de factor necesarias.

$$\text{FIX (UI)} = \% \text{ Factor deseado} \times \text{Peso}$$

Ejemplo: 45 kg x 40 (% nivel deseado) = 1800 unidades de FIX

- El FIX debe infundirse lentamente por vía IV, a una tasa que no exceda un volumen de 3 ml por minuto.
- La infusión continua de concentrados de FIX purificados debe ser supervisada por un hematólogo con experiencia.
- El CFC de FIX debería infundirse lentamente, durante varios minutos, como se especifica en el prospecto del producto. La concentración máxima de FIX del paciente debería medirse proximadamente 15-30 minutos después de la infusión para verificar el nivel de actividad esperado de la dosis de FIX administrada (1).
- Es necesario el monitoreo de laboratorio de los niveles de FIX, incluyendo la medición de la concentración mínima de FIX para ayudar al cálculo de las dosis subsecuentes, en el caso de pacientes que se someterán aquellos con hemorragias graves que requieren infusiones frecuentes.
- Los CFC de FIX purificados también pueden administrarse mediante infusión continua (como en el caso de los CFC de FVIII).
- Pueden presentarse reacciones alérgicas con la infusión de CFC de FIX tanto recombinantes como derivados de plasma (en aproximadamente 2%-4% de los casos). Estas generalmente están relacionadas con inhibidores anti-FIX (1).

Plasma Fresco Congelado (PFC).

El plasma fresco congelado no deberá usarse de rutina en pacientes con hemofilia B a menos que sea una emergencia y no se cuente con factor IX. No obstante, será difícil lograr niveles de FIX por arriba de 15 - 20%. Una dosis inicial de 15-20 ml/kg de PFC será aceptable.

Agentes Antifibrinolíticos.

Los agentes antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico y el ácido épsilon amino caproico ya sea como terapia primaria o coadyuvante, se recomiendan para el tratamiento de pacientes con deficiencia de FIX de manera similar a la sugerida en la Hemofilia A.

Nuevas alternativas de profilaxis y tratamiento para la hemofilia.

En las nuevas alternativas de quimio profilaxis utilizadas en el país, existen dos medicamentos nuevos, con los que el tiempo del mantenimiento varía.

Profilaxis con factores de acción extendida.

La unión a las moléculas del factor VIII y IX con el fragmento FC de IgG, albumina o Peg permiten alargar la vida media de dichas moléculas (2, 23).

- **FACTOR VIII:** NOMBRE COMERCIAL: Eloctate. Tiempo de Duración: 82 a 92 horas.
- **FACTOR IX: FC:** NOMBRE COMERCIAL: Alprolix, Refixia, Rebinyn, Adynovate, Polyated. Tiempo de duración 10 a 14 días.

1.3.7. Medicamentos nuevos, nuevas terapéuticas y Emicizumab.

Emicizumab (1).

- Es un anticuerpo monoclonal recombinante, humanizado, biespecífico, que sustituye a FVIII activado faltante (FVIIIa) al unir FIXa y FX para promover la hemostasia efectiva en personas con hemofilia A.
- No tiene una homología de secuencia con FVIII y por lo tanto no induce inhibidores de FVIII.
- Tiene una alta biodisponibilidad y una vida media de aproximadamente 30 días.
- Administrado una vez cada 4 semanas mostró un control del sangrado clínicamente significativo y es bien tolerado.
 - ✓ Este régimen podría mejorar la atención del paciente al disminuir la carga del tratamiento y aumentar la adherencia a la profilaxis efectiva, lo que podría disminuir el desarrollo de complicaciones secundarias para las personas con hemofilia A.
- Dosis: Dosis de carga (3 mg/kg) una vez por semana durante las 4 primeras semanas, Seguida de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez por semana ó 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/Kg cada cuatro semanas, a partir de la quinta Semana, el esquema puede ser usado para niños y adultos. (Estudios que avalan Heaven I, heaven II, heaven III y heaven IV).
- Se desconoce si el Emicizumab debiera iniciarse antes, durante, después o en lugar de la ITI en pacientes con inhibidores, y se necesitarán ensayos clínicos para responder esta pregunta. Dado que el Emicizumab difiere bioquímicamente del Factor VIII, todavía hay muchas preguntas sobre su impacto a largo plazo en la patología articular y su inmunogenicidad.
- Las especificaciones clínicas del medicamento Emicizumab incluyendo el uso, indicaciones, posología, criterios de inclusión, etc., serán definidos y actualizados en un documento técnico complementario a la presente normativa y será de consulta obligatoria para los profesionales de la salud.

Terapia génica.

Tiene como objetivo curar enfermedades congénitas producidas por alteraciones de uno o varios genes, tal es el caso de la hemofilia. Dicha terapia se evalúa y aprueba con base en un pequeño número de individuos tratados. La mayoría de los ensayos clínicos de terapia génica, realizados a nivel mundial se encuentran en fase I-II, en hemofilia inscriben a menos de 30 pacientes y los protocolos de ensayo de fase III actuales planifican la inscripción de 40-134 pacientes. Algunos datos provendrán de extensiones abiertas de ensayos clínicos en fase III en curso y futuros en

fase IV; para acumular datos a largo plazo en una gran cohorte de pacientes. Si bien los datos de ensayos clínicos brindan garantías de seguridad y eficacia a corto plazo de productos específicos de terapia génica, estamos entrando en esta nueva era de tratamiento con experiencia limitada sobre el impacto a largo plazo de la terapia génica (2).

La cualidad de esta terapia permite que el paciente logre desarrollar una vida independiente del tratamiento, la cual requiere un estricto seguimiento posterior. En la actualidad esta técnica no está disponible para todos los pacientes. Se espera que en mediano a largo plazo la Hemofilia tenga la cura con terapia génica.

1.3.8. Aspectos del tratamiento de hemorragias específicas.

Hemorragias articulares (2).

- Primero administrar al paciente la dosis adecuada de concentrados de factor y después evalúe. Se recomienda indicar/realizar radiografía/Rayos X de la articulación afectada.
- Elevar el nivel de factor a 40-50% con los primeros síntomas o después del traumatismo (consulte las explicaciones previas para calcular la dosis). Para una hemorragia articular más importante, en una articulación diana, o una hemorragia articular en niños, eleve el nivel a 80-100% y llame al centro de tratamiento de hemofilia más cercano.
- Para elevar el nivel de factor a 40-50% podría requerirse una segunda infusión entre 12 y 24 horas después (hemofilia A) ó 24 horas después (hemofilia B), y una tercera infusión 72 horas después si los síntomas persisten (por ejemplo, si la inflamación y/o dolor no mejoran considerablemente), o si el paciente es un niño o tiene una articulación diana.
- La hemorragia en articulación diana (rodilla, tobillo, codo, hombro, muñeca) que se produce a repetición recibe una corrección de 80-100% el día de la hemorragia y 40-50% en los días dos y tres posteriores a la hemorragia puede beneficiar a muchos pacientes.
- Inmovilizar la articulación tan pronto como sea posible y hasta que el dolor ceda. Un vendaje o apósito helado, es muy útil.
- Administrar cuidados coadyuvantes: hielo, reposo temporal y elevación.
- Referir o transferir a los centros de referencia departamental si hay sospecha de fractura o si los síntomas persisten más allá de tres días, previa coordinación con Centro Coordinador de Emergencias Departamental.
- Control del dolor: administrar Paracetamol.

Hemorragias musculares (2).

- Primero administrar al paciente la dosis adecuada de concentrados del factor y después evalúe.
- Elevar el nivel del factor a 40% con los primeros síntomas o después del traumatismo.
- Ocasionalmente, hemorragias musculares más graves requieren una dosis mayor del factor para alcanzar niveles de 80-100%, como se describió anteriormente para el tratamiento de hemorragias articulares.

- Para elevar el nivel del factor a 40-50% por lo general se requiere una segunda infusión 24 horas después. Debe vigilarse al paciente para evitar trastornos neuro vasculares.
- Realizar interconsulta con los centros de referencia departamental.

Hemorragias en el músculo Ilio Psoas (2).

Esta es una forma particular de hemorragia muscular. Este tipo de hemorragia a menudo se presenta como abdomen agudo o dolor de cadera. Los síntomas pueden incluir dolor en el abdomen inferior, ingle y/o espalda inferior, y dolor a la extensión, pero no a la rotación, de la articulación de la cadera.

- Al examen físico se puede encontrar ocasionalmente parestesia en la región media del muslo u otros síntomas de compresión de nervios femorales.
- Referir o Transferir al paciente a los centros de referencia departamental previa coordinación con el Centro Coordinador de Emergencias en Salud Departamental.
- Hospitalizar para observación y atender la anemia conforme sea necesario.
- Elevar inmediatamente el nivel del factor hasta 80-100%. Tanto para la hemofilia A como para la B, mantenga los niveles del factor arriba de 50% durante 48 a 96 horas, como lo dicten los síntomas. Con frecuencia se necesitan periodos prolongados de uso del factor, así como considerar la infusión continua del factor.
- Indicar estudio por imágenes, una tomografía computarizada confirmará el diagnóstico de una hemorragia en el psoas y ayudará a diferenciarla de una apendicitis aguda, con la que generalmente se lo confunde.
- Limitar la actividad hasta que el dolor cese.
- La fisioterapia es útil para restaurar la función motora.

Hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) traumatismos craneales.

- Esta es una verdadera emergencia médica, requiere una evaluación médica inmediata y hospitalización para observación, se debe tratar presuntivamente antes de evaluar.
- Atender todas las lesiones post traumáticas en la cabeza y cefaleas importantes como si fueran hemorragias craneales. Elevar el nivel de factor inmediatamente a 80-100%. administrando una dosis cada 8 hrs. las primeras 48 hrs. y mantenga una concentración de factor mayor a 50% hasta que la hemorragia haya mejorado (generalmente de dos a tres semanas) y realice un estudio objetivo de imagen craneal, una vez que se haya estabilizado la condición del paciente. A estos pacientes por lo general se les administrará profilaxis de largo plazo (2).
- No esperar a que se desarrollen otros síntomas, ni la evaluación radiológica o de laboratorio.
- Debe realizarse una tomografía computarizada o un estudio de imagen por resonancia magnética.
- En el caso de una hemorragia en el SNC, refiera al paciente a los centros de referencia departamental en coordinación con el Centro coordinador de Emergencias en Salud.
- Las cefaleas intensas pueden ser una manifestación de infecciones oportunistas relacionadas con el VIH.

Hemorragias en garganta, cuello y amigdalitis grave.

- Tratar presuntivamente antes de evaluar. Elevar inmediatamente el nivel del factor hasta 80-100% en presencia de traumatismo o síntomas importantes (2).
- Mantener el nivel del factor en por lo menos 50% durante una o dos semanas hasta que la hemorragia se resuelva (2).
- Traumatismos o síntomas de hemorragia generalmente requieren hospitalización o seguimiento por un hematólogo y un otorrinolaringólogo.
- Realizar una tomografía computarizada o un estudio de imagen por resonancia magnética.
- Para prevenir hemorragias durante una amigdalitis grave, además de un cultivo y tratamiento con antibióticos, se debe administrar el tratamiento con factor.

Hemorragias gastrointestinales agudas.

- Primero administrar al paciente la dosis adecuada de concentrados del factor y después evaluar.
- Realizar la valoración clínica del paciente mediante examen físico, valoración del dolor e historial, incluyendo historial de hemorragias. Un ultrasonido y/o una TC pueden identificar el lugar y la amplitud de la hemorragia abdominal.
- Elevar inmediatamente el nivel del factor hasta 80-100%. Mantenga el nivel del factor por lo menos en 50% hasta que se defina la etiología (2).
- Cuando se presentan síntomas de hemorragias Gastrointestinales y/o abdomen agudo es necesaria una evaluación médica y posiblemente hospitalización.
- Administrar tratamiento para la anemia o shock, según sea necesario.
- Tratar la causa de la hemorragia (ulcera, gastritis).
- Se puede utilizar AEAC o ácido tranexámico como terapia coadyuvante, siempre que se hayan eliminado las posibilidades de hemorragia renal concomitante.
- Los antifibrinolíticos con frecuencia constituyen una terapia complementaria eficaz para pacientes con hemofilia tanto A como B. En algunos pacientes pueden usarse con precaución y de manera concurrente con CCPa o con concentrado de complejo protrombínico (CCP) (1).
- Deberían monitorearse periódicamente los niveles de hemoglobina y administrarse tratamiento para la anemia o el choque, de ser clínicamente indicado realizar una endoscopia.
- En pacientes con enfermedad hepática avanzada monitorear los niveles de amoniaco e iniciarse el tratamiento con lactulosa o un agente similar a fin de evitar encefalopatía clínica.

Hemorragias abdominales agudas.

- Las hemorragias abdominales agudas pueden presentar síntomas similares a los de diversos padecimientos infecciosos y con frecuencia se requieren estudios radiológicos adecuados.
- Descartar una hemorragia en el músculo psoas.

- Elevar inmediatamente el nivel del factor hasta 80-100%. Mantenga el nivel del factor en por lo menos 50% hasta que se defina la etiología.
- Realizar interconsulta con Gastroenterología.

Traumatismos o Hemorragias Oftálmicas.

- Administrar al paciente la dosis adecuada de concentrados del factor y después evaluar.
- Elevar inmediatamente el nivel del factor hasta 80 ó 100% administrando una dosis cada 12 o 8 horas. Mantener el nivel de factor en por lo menos 50% por una a dos semanas (2).
- Solicitar interconsulta con oftalmólogo.
- Realizar dosificación de factor deficiente diariamente.

Hemorragias Renales.

- Evitar el uso de agentes antifibrinolíticos.
- La hematuria sin dolor debe tratarse con reposo total en cama e hidratación vigorosa (mantenimiento de 1½ veces) durante 48 horas.
- Si hay dolor o gran hematuria persistente, administrar factor para elevar el nivel a 50% cada 24 hrs. durante 7 a 10 días (2).
- Evaluar si la hematuria (grande o microscópica) persiste o si se repiten los episodios. Puede usarse prednisona (1 mg/kg durante 3-5 días), aunque los beneficios no son claros (2). Referir al paciente a un urólogo para evaluación de la causa local de la misma.
- Solicitar estudios radiológicos, pruebas de función renal y niveles del factor diario.
- Solicitar interconsulta con Nefrólogo.
- Los pacientes con hematuria leve e indolora pueden recibir tratamiento con reposo total en cama e hidratación vigorosa (3 L/m² superficie corporal/día), con o sin terapia de factor de coagulación, según sea factible, durante 48 horas, a menos que haya deficiencia renal o cardíaca concurrente. Debe evitarse la DDAVP cuando se hidrata de manera intensiva (1).

Hemorragias Orales.

- El sangrado puede controlarse mediante el uso exclusivo de AEAC o ácido tranexámico, o con el uso de factor combinado si la hemorragia es prolongada, importante o difícil de controlar (2).
- Puede prepararse un enjuague bucal con AEAC. Evitar el uso de agentes antifibrinolíticos en pacientes con deficiencia de FIX que están recibiendo tratamiento con concentrados de complejo de protrombina. Una hemorragia en el frenillo en bebés con frecuencia requiere tratamiento con factor cada 24 hrs. hasta alcanzar niveles de por lo menos 50% durante 3 a 5 días.
- Evaluar y administrar tratamiento para anemia según sea indicado.
- La aplicación de agentes tópicos tales como hemostáticos de colágeno microfibrilares o trombina en la hemorragia de membranas mucosas puede ser eficaz. El hielo en forma de

“paletas heladas” también resulta eficaz. Se recomienda una dieta blanda y fría durante 24 horas.

- Solicitar evaluación de odontólogo u otorrinolaringólogo.
- Una prótesis bucal hecha a la medida es muy útil para proporcionar compresión bucal.
- La hemorragia posterior a la pérdida de un diente de leche generalmente no es prolongada si se reconoce y recibe tratamiento de manera precoz. Debería aplicarse presión directa al alveolo dental usando una torunda de gaza húmeda y mantenerla durante al menos 15-30 minutos (1). Aconsejar a los padres/cuidadores que, si la hemorragia persistiera durante más de 6 horas, debe realizar la reconsulta.
- Para pacientes con hemofilia que se someterán a cirugía oral o a procedimientos dentales invasivos se aconseja un plan de atención hemostática preoperatoria cuidadosamente preparado a fin de evitar hemorragias posoperatorias (1).

Epistaxis.

- Por lo general no se requiere terapia de reemplazo porque la formación de un tapón plaquetario es a menudo adecuada.
- Los pacientes con epistaxis aguda deben recibir tratamiento de primeros auxilios de la siguiente manera (1):
 - Colocar la cabeza del paciente en una posición hacia adelante para evitar que trague sangre, y pedirle al paciente que se suenen la nariz suavemente a fin de expulsar coágulos débiles.
 - Aplicar presión firme y constante con una gaza humedecida en agua helada sobre el septum nasal anterior o área de Little, durante 5-10 minutos.
 - La aplicación local de un agente antifibrinolítico usando una gaza humedecida es también útil.
- El taponamiento nasal está contraindicado porque el revestimiento endotelial vascular se destruye al extraer el material de taponamiento, y la hemostasia se pone en riesgo. La cauterización es una alternativa eficaz (1).
- Para epistaxis específicamente relacionadas con alergias, infecciones de vías respiratorias superiores o cambios estacionales deberían administrarse antihistamínicos y medicamentos descongestivos, si fuera indicado.
- Para hemorragias particularmente relacionadas con alergias, infecciones del tracto respiratorio superior (TRS) o cambios estacionarios, usar fenilefrina (gotas nasales) 0.5 - 1%, dos gotas en cada fosa nasal durante cinco días. El uso de un vaporizador de rocío helado también es útil (2).
- Vigilar la anemia si la hemorragia es prolongada u ocurre frecuentemente.
- El uso de AEAC o ácido tranexámico oral es útil por 7 a 10 días (2).
- En casos severos elevar la concentración de factor entre 30-50% cada 24 horas por 3 a 5 días (2).

- Solicitar evaluación del otorrinolaringólogo ante necesidad de taponamiento.
- Entre las medidas preventivas para reducir el riesgo de epistaxis se cuentan las siguientes (1):
 - Incrementar la humedad del ambiente.
 - Aplicar geles (ej.: petrolato o gotas/geles salinos) a la mucosa nasal a fin de preservar la humedad, o administrar un aerosol salino;
 - Cumplir con el uso de los medicamentos recetados, tales como antihistamínicos, descongestivos, y antibióticos, como hayan sido prescritos.

Hemorragias en Tejidos Blandos.

- La mayoría de las hemorragias superficiales en tejidos blandos no requieren terapia de reemplazo de factor. La aplicación de presión firme y hielo pueden resultar útiles.
- Evaluar gravedad y posible daño muscular o neurovascular. Descartar la posibilidad de traumatismo en espacios que contienen órganos vitales, tales como cabeza o abdomen.
- Las hemorragias en compartimentos abiertos, como espacio retroperitoneal, escroto, nalgas o muslos pueden ocasionar pérdida de sangre considerable. Si se sospecha una de estas hemorragias, suministrar inmediatamente tratamiento con factor hasta obtener niveles de 80-100% (2).
- En general, un niño activo con hemofilia presenta numerosos moretones. Algunas veces, los padres son equivocadamente acusados de maltratar al niño.

Laceraciones y Abrasiones.

- Las laceraciones superficiales pueden tratarse limpiando la herida y después aplicando presión y bandas adhesivas.
- Las abrasiones requieren limpieza y presión.
- Las laceraciones profundas que requieren sutura deben recibir factor a 50% diario por 3 días y el día del retiro de sutura (2).

1.3.9. Medidas generales inmediatas.

Todo paciente que tenga ya un diagnóstico de alguna coagulopatía (hemofilia u otras) o se sospeche de la misma, tiene que ser manejado en los centros de referencia departamental de tercer nivel, y debe coordinarse la transferencia a través del Centro Coordinador de Emergencias en Salud Departamental, sin embargo, hasta su traslado se debe de tomar las siguientes medidas generales:

Cuadro N° 7: Medidas Generales en Hemorragia por Hemofilia.

TIPO DE SANGRADO	MEDIDAS GENERALES
HEMARTROSIS	Hielo local intermitente sobre la articulación.
	Inmovilizar la articulación (colocar valva de yeso solo en caso de niños en quienes mantener la articulación inmóvil resulta dificultoso).
	Compresión con venda semi elástica con mediana presión (no muy ajustado) vigilando pulso periférico presente y color del miembro.
	Elevación del miembro afectado.
	Analgésicos: paracetamol, codeína, tramadol.
	Transferir a centro de referencia departamental.
HEMATURIA	No usar antifibrinolíticos.
	Reposo total en cama y una hidratación abundante durante 48 a 72 horas.
	Investigar causa de la hematuria (infección, litiasis, etc.).
	En presencia de dolor tipo cólico se recomienda utilizar analgésico y antiespasmódico.
	No se debe de colocar sonda vesical por mayor riesgo de trauma.
	Transferir a centro de referencia departamental.
HEMORRAGIAS ORALES	Usar antifibrinolíticos de forma tópica (hemostáticos de colágeno microfibrilares o ácido tranexámico en ampolla) empapar en gasa y comprimir en la zona de sangrado por 2-3 horas.
	Antifibrinolítico oral: ipsilon 1 comprimido v.o. c/6 horas o ácido tranexámico 1 comprimido v.o. c/ 8 horas.
	Indicar dieta blanda y fría durante varios días.
	Analgésicos: paracetamol, codeína, tramadol vía oral.
	Transferir a centro de referencia departamental.
EPISTAXIS	Colocar la cabeza del paciente en una posición hacia adelante para evitar que trague sangre, y pedirle al paciente que se suenen la nariz suavemente a fin de expulsar coágulos débiles.
	Aplicar presión firme y constante con una gaza humedecida en agua helada sobre el septum nasal anterior o área de Little, durante 5-10 minutos.
	Antifibrinolítico oral: ácido tranexámico 1 comprimido v.o. c/ 8 horas.
	El taponamiento nasal está contraindicado.
	Transferir a centro de referencia departamental.
HEMORRAGIA DE TEJIDOS BLANDOS HEMATOMAS	Actuar inmediatamente, no esperar la formación del hematoma.
	Hielo local intermitente sobre la zona afectada.
	Inmovilización del miembro afectado.
	Compresión con venda semi elástica con mediana presión (no muy ajustado) vigilando pulso periférico presente y color del miembro.
	Elevación del miembro afectado.
	Analgésicos: paracetamol, codeína, tramadol.
	Transferir a centro de referencia departamental.
Tratar todas las lesiones posteriores a traumatismos en la cabeza y las cefaleas persistentes, como si fueran hemorragias intracraneales.	

HEMORRAGIAS SISTEMA NERVIOSO	Estabilizar signos vitales.
	Colocar una vía permeable y mantenga adecuada oxigenación.
	Transferir inmediatamente a centro de referencia departamental.
HEMORRAGIA VÍA RESPIRATORIA	Estabilizar signos vitales, aspiración y permeabilización de vía aérea.
	Colocar una vía permeable y mantenga adecuada oxigenación.
	Transferir inmediatamente a centro de referencia departamental para administración de factor.
HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	Controlar equilibrio electrolítico y posibles complicaciones de la hipovolemia.
	Estabilizar signos vitales.
	Colocar una vía permeable y mantenga adecuada oxigenación.
	Transferir inmediatamente a centro de referencia departamental.
HEMORRAGIA OFTALMOLÓGICA	Indicar evaluación oftalmológica de urgencia.
	Transferir inmediatamente a centro de referencia departamental para administración del factor.

Fuente: Elaboración Liga Médica de Hemofilia Bolivia

Los niveles máximos de factor deseados de la terapia de reemplazo con CFC que se muestran en la tabla 2, para el tratamiento de hemorragias en diferentes sitios anatómicos representan los rangos en los patrones de prácticas a escala mundial, dependiendo de los recursos disponibles. Sería importante reconocer que el objetivo de dicho tratamiento es el control eficaz de la hemorragia, el cual debería ser igual en todo el mundo. Los niveles más bajos de reemplazo con CFC requieren una observación mucho más estrecha para el control eficaz de la hemorragia, con una posibilidad potencialmente mayor de que se requiera terapia de reemplazo adicional con CFC para lograr el nivel plasmático objetivo, así como los resultados hemostáticos y musculoesqueléticos.

Cuadro N° 8. Niveles plasmáticos máximos de factor y duración de la administración en Hemofilia.

Tipo de hemorragia	Hemofilia A				Hemofilia B			
	Patrón de práctica con dosis más bajas		Patrón de práctica con dosis más altas		Patrón de práctica con dosis más bajas		Patrón de práctica con dosis más altas	
	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento (d)	Nivel factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento (d)	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento (d)	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento (d)
Articular	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a
Muscular superficial/ sin compromiso NV (excepto iliopsoas)	10-20	2-3 ^a	40-60	2-3 ^a	10-20	2-3 ^a	40-60	2-3 ^a
Iliopsoas o muscular profunda con lesión NV o pérdida sustancial de sangre								
Inicial	20-40	1-2	80-100	1-2	15-30	1-2	60-80	1-2
Mantenimiento	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b
Intracraneal								
Inicial	50-80	1-3	80-100	1-7	50-80	1-3	60-80	1-7
Mantenimiento	20-40	8-14	50	8-21	20-40	8-14	30	8-21
	30-50	4-7	---	---	30-50	4-7	---	---
Garganta y cuello								
Inicial	30-50	1-3	80-100	1-7	30-50	1-3	60-80	1-7
Mantenimiento	10-20	4-7	50	8-14	10-20	4-7	30	8-14

Gastrointestinal								
Inicial	30-50	1-3	80-100	7-14	30-50	1-3	60-80	7-14
Mantenimiento	10-20	4-7	50		10-20	4-7	30	
Renal	20-40	3-5	50	3-5	15-30	3-5	40	3-5
Laceración profunda	20-40	5-7	50	5-7	15-30	5-7	40	5-7
Cirugía (mayor)								
Preoperatorio	60-80		80-100		50-70		60-80	
Posoperatorio ^c	30-40	1-3	60-80	1-3	30-40	1-3	40-60	1-3
	20-30	4-6	40-60	4-6	20-30	4-6	30-50	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14	10-20	7-14	20-40	7-14
Cirugía (menor)								
Preoperatorio ^d	40-80		50-80		40-80		50-80	
Posoperatorio ^d	20-50	1-5	30-80	1-5	20-50	1-5	30-80	1-5

Notas: En este cuadro, los niveles máximos de factor deseados de la terapia de reemplazo con CFC que se muestran para el tratamiento de hemorragias en diferentes sitios anatómicos representan los rangos en los patrones de prácticas a escala mundial, dependiendo de los recursos disponibles. Sería importante reconocer que el objetivo de dicho tratamiento es el control eficaz de la hemorragia, el cual debería ser igual en todo el mundo. Los niveles más bajos de reemplazo con CFC requieren una observación mucho más estrecha para el control eficaz de la hemorragia, con una posibilidad potencialmente mayor de que se requiera terapia de reemplazo adicional con CFC para lograr el nivel plasmático objetivo, así como los resultados hemostáticos y musculoesqueléticos. Abreviaciones: CFC, concentrado de factor de coagulación; d, días; NV, neurovascular. **a** Puede ser más larga si la respuesta fuera inadecuada. **b** Algunas veces más larga, como profilaxis secundaria durante la fisioterapia. **c** La duración del tratamiento se refiere a días secuenciales posquirugía. Deberían tomarse en cuenta el tipo de CFC y la respuesta del paciente al CFC. **d** Dependiendo del procedimiento; el número de dosis dependería de la vida media del CFC usado.

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición FMH 2020

1.1.10. Manejo del dolor

Es común que los pacientes con hemofilia cursen con dolor provocado por:

- Falta de irrigación y oxigenación.
- La compresión de órganos vecinos.
- La irritación local provocada por la sangre.

El tratamiento para manejar el dolor es escalonado (jamás saltar ningún escalón):

Cuadro N° 9. Tratamiento del Dolor.

<u>1ER ESCALÓN</u>	Paracetamol	Adultos: 1 gr vía oral cada 6 horas. Pediatría: 15 mg/kg/dosis vía oral c/6 horas.
<u>2DO ESCALÓN</u>	Inhibidores cox2 opioides débiles	Celecoxib: solo adultos meloxicam: solo adultos
		Tramadol: 0,75 a 1 mg/kg/dosis vía oral c/ 6-8 horas. Codeína: mayores de 6 meses 0.5 a 1 mg/kg/dosis vía oral c/ 4-6 horas.
<u>3ER ESCALÓN</u>	Opiodes fuertes	Morfina: 0.3 a 0.6 mg/kg/dosis vía oral o ev c/ 4- 6 horas.

Fuente: Liga Médica de Hemofilia Bolivia

1.4. COMPLICACIONES DE LA HEMOFILIA Y TRATAMIENTO.

1.4.1. Sinovitis.

Es la inflamación y engrosamiento de la membrana sinovial de la articulación a consecuencia de sangrados repetidos de la articulación. Es la complicación más común en la Hemofilia.

La sinovitis puede simular una hemorragia aguda. Si se descarta una hemorragia, puede administrarse tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroides, pero debe alertarse al paciente sobre la posibilidad de una mayor hemorragia. Los inhibidores de Cox2 no esteroides pueden tener menor potencial de hemorragias.

El uso crónico de AINEs debería limitarse y ser estrechamente vigilado por un médico que comprenda sus riesgos y beneficios y que sepa cómo calcular una dosis adecuada para la edad del paciente, su función renal y su riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

No utilizar medicamentos que contengan ácido acetilsalicílico. Remitir al paciente a los centros de referencia departamental para una evaluación multidisciplinaria.

El tratamiento consiste en realizar una sinovectomía artroscópica o química para lo cual debe recibir terapia de sustitución del factor durante 3 a 4 semanas.

1.1.1. Artropatía Hemofílica Crónica.

Evoluciona gradualmente de hemartrosis a sinovitis crónica y a extensas erosiones de la superficie articular o puede resultar de una sola hemorragia o de hemorragias recurrentes, culminando en la fase final de destrucción articular denominada artropatía hemofílica crónica, que a menudo se manifiesta durante la segunda década de la vida. Es evolutiva y progresa particularmente cuando la terapia profiláctica no está disponible o es inadecuada, o la atención no es oportuna en cada hemorragia articular.

Las hemorragias musculares pueden dar lugar a deformación y contractura articulares, particularmente en el caso de hemorragias en los músculos psoas o gastrocnemio (21).

A medida que empeora la artropatía, el rango de movimiento y la inflamación de la articulación a menudo disminuyen debido a la fibrosis progresiva de la sinovial y la cápsula.

El dolor podría disminuir o desaparecer porque la articulación se pone rígida (anquilosamiento). La técnica radiográfica adecuada para la valoración de la artropatía hemofílica crónica depende de la fase de evolución (1).

- Las radiografías simples no son sensibles a cambios precoces y se utilizan para valorar cambios artropáticos tardíos.
- Las imágenes de ultrasonido valoran la patología de tejidos blandos y cartílago periférico en la fase temprana de la artropatía hemofílica.
- Las imágenes por resonancia magnética son útiles para valorar la fase temprana de artropatía y muestra los cambios precoces osteocondrales y en los tejidos blandos.

En la actualidad, se dispone de sistemas de puntaje para la evaluación de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (1).

Cuadro N° 10. Método de puntaje para la detección precoz de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US).

Actividad de la enfermedad (sinovitis)	Escala
Sinovial hipertrófica	
0. Ausente/mínima	0
1. Leve/moderada	1
2. Grave	2
Daño de la enfermedad (superficies articulares)	
Cartílago	
0. Normal	0
1. Anormalidades de ecotextura, pérdida parcial/completa focalizada del grosor del cartílago que abarca <25% de la superficie blanco. ^a	1
2. Pérdida parcial/completa del grosor del cartílago que abarca ≤50% de la superficie blanco.	2
3. Pérdida parcial/completa del grosor del cartílago que abarca >50% de la superficie blanco.	3
4. Destrucción completa del cartílago o visualización ausente del cartílago articular en la superficie ósea blanco.	4
Hueso	
1. Normal	0
2. Irregularidades leves del hueso subcondral, con/sin osteofitos iniciales alrededor de la articulación.	1
3. Hueso subcondral afectado, con/sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes alrededor de la articulación.	2

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición FMH 2020

El Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia (HJHS, por su sigla en inglés) es el mejor estudiado de los instrumentos para el examen físico, tanto de niños como de adultos, como se observa en el siguiente cuadro (1):

Cuadro N° 11. Escala de IPST para la valoración de la artropatía hemofílica mediante imágenes de resonancia magnética.

Cambios en tejidos blandos	Derrame/hemartrosis	Pequeña	(1)___	
		Moderada	(2)___	
		Considerable	(3)___	
	Hipertrofia sinovial	Pequeña	(1)___	
		Moderada	(2)___	
		Considerable	(3)___	
	Hemosiderina	Pequeña	(1)___	
		Moderada	(2)___	
		Considerable	(3)___	
Subpuntaje para cambios en tejidos blandos		Máximo 9 puntos	___	
Cambios osteocondrales	Erosiones en la superficie que afectan al cortex subcondral o a los márgenes articulares.	Cualquier erosión en la superficie	(1)___	
		La mitad de la superficie articular erosionada o más, en por lo menos un hueso.	(1)___	
	Quistes subcondrales	Por lo menos un quiste subcondral	(1)___	
		Quistes subcondrales en por lo menos dos huesos, o cambios quísticos que afectan un tercio de la superficie articular o más, en por lo menos un hueso.	(1)___	
	Degradación del cartílago	Cualquier pérdida de altura del cartílago articular.	(1)___	
		Pérdida de la mitad del volumen total del cartílago articular o más, en por lo menos un hueso.	(1)___	
		Pérdida del grosor completo del cartílago articular, en por lo menos una parte de la superficie, en por lo menos un hueso.	(1)___	
		Pérdida del grosor completo del cartílago articular, incluyendo por lo menos la mitad de la superficie articular, en por lo menos un hueso	(1)___	
	Subpuntaje para cambios osteocondrales		Máximo 8 puntos	___

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición FMH 2020

El Puntaje Radiológico de Pettersson constituye la medición mediante imágenes de la estructura articular más ampliamente utilizada. Este puntaje no es sensible a cambios precoces; por ende, se han desarrollado instrumentos más sensibles para valorar la artropatía (1).

Cuadro N° 12. Puntaje radiológico de Pettersson.

Cambios radiológicos	Hallazgos	Puntaje*
Osteoporosis	Ausente	0
	Presente	1
Agrandamiento de la epífisis	Ausente	0
	Presente	1
Irregularidad de la superficie subcondral	Ausente	0
	Leve	1
	Pronunciado	2
Angostamiento del espacio articular	Ausente	0
	<50%	1
	>50%	2
Formación de quistes subcondrales	Ausente	0
	1 quiste	1
	>1 quiste	2
Erosiones en el margen de la articulación	Ausente	0
	Presente	1
Incongruencia entre superficies articulares	Ausente	0
	Leve	1
	Pronunciado	2
Deformidad (angulación y/o desplazamiento de huesos articulares)	Ausente	0
	Leve	1
	Pronunciado	2
*Puntaje articular posible: 0-13 puntos para cada articulación (puntaje total posible, 6 x13=78)		

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición FMH 2020

El tratamiento es complejo precisando de fisioterapia, osteotomía, artrodesis e incluso reemplazo articular con prótesis.

1.1.2. Síndrome compartimental.

Evento que se produce cuando un hematoma en extremidades comprime las estructuras vecinas provocando isquemia y necrosis regional. Es una emergencia quirúrgica que debe resolverse mediante fasciotomía, para lo cual requiere la administración del factor en dosis altas y tiempo prolongado (2).

La fasciotomía precoz está relacionada con mejores resultados en los pacientes, entre ellos menores lesiones musculares y nerviosas. Y una fasciotomía tardía tiene una incidencia muy elevada de complicaciones y está contraindicada

En pacientes con hemofilia, las hemorragias musculares con señales de síndrome compartimental y compromiso neurovascular, la fasciotomía debe ser dentro de las 12 horas siguientes a la aparición de los síntomas, antes de que ocurran daños irreversibles debidos a la necrosis tisular (1).

1.1.3. Retracción Isquémica.

Producida por lesión compresiva de nervio periférico en extremidades que provoca déficit motor permanente en el miembro afectado.

1.1.4. Pseudotumor.

Son hematomas encapsulados que fueron tratados parcialmente y que con el tiempo van lesionando tejidos vecinos provocando deformación, infección o fistulización. Su tratamiento depende de la ubicación, tamaño, tasa de crecimiento, y efecto en las estructuras adyacente. Las opciones abarcan terapia de reemplazo de factor y monitoreo, aspiración, radiación, escisión quirúrgica y ablación quirúrgica.

Los pacientes con hemofilia que presentan hemorragias en tejidos blandos y signos de un posible pseudotumor, se recomienda valoración clínica y confirmación radiológica mediante rayos X, ultrasonido seriado, e imágenes de resonancia magnética, según sea adecuado.

1.1.5. Osteoporosis y Fracturas.

La falta de movimiento articular y la atrofia muscular provoca descalcificación lenta y progresiva de los huesos principalmente en extremidades lo que predispone a fracturas ante pequeños esfuerzos. El manejo consiste en reducir la fractura evitando en lo posible la intervención quirúrgica. Administrar factor deficiente durante el procedimiento, fisioterapia motora precoz.

La terapia con calcio, vitamina D es recomendada en estos casos.

1.1.6. Reacciones alérgicas a los productos de reemplazo del factor.

- Se manifiestan durante o después de finalizada la infusión, los síntomas son: urticaria, fiebre, tremor, cianosis distal, edema generalizado.
- Para evitar la posibilidad de una reacción, use el filtro incluido en los paquetes de factor. Pueden usarse antihistamínicos como Difenhidramina Clorhidrato (y en raras ocasiones esteroides) para prevenir o disminuir síntomas (2).
- Algunas veces, el cambio de marca de factor puede disminuir síntomas o la administración diluida en solución salina puede evitar esta reacción.

1.1.7. Desarrollo de Inhibidores.

Es la aparición de Anticuerpos Neutralizantes Específicos contra el factor deficiente, (VIII o IX), en pacientes con hemofilia severa o moderada (rara vez en las leves). Es hoy en día, la complicación más grave y costosa del tratamiento de la Hemofilia, pues el enfermo no responde al tratamiento convencional (1). Puede presentarse en cualquier momento de la vida, aunque usualmente lo hace a poco del inicio de la terapia, con las primeras infusiones del factor y, por consiguiente, en niños. Los pacientes con niveles propios muy bajos de factor, pueden reconocer como ajeno el liofilizado administrado, desarrollando estos anticuerpos.

El título del Inhibidor se mide en “Unidades Bethesda” (UB):

- Menos de 5 UB: “Baja respuesta “
- Más de 5 UB: “Alta respuesta “, son pacientes de alto riesgo. Continúan elevando

el título con cada exposición a factor exógeno. Puede persistir por años, o luego de mostrarse indetectables, reaparecer subiendo rápidamente su título por respuesta anamnésica, usualmente responden solo a agentes de puenteo.

Se estima que alrededor de 10 a 30% en Hemofilia A y 3 al 5% en B cursa con la aparición de los anticuerpos mencionados, se asocia a (21):

- Factores genéticos: Tipo HLA, Historia familiar de desarrollo de Inhibidor.
- Factores ambientales: Primeros 50 días de tratamiento, sin embargo, la profilaxis periódica, podría tener un efecto protector.
- Tipo de concentrado (controvertido).
- Exposición intensiva por 5 o más días consecutivos. Ej. en caso de cirugía Vacunación (estimula la respuesta inmunitaria), se recomienda siempre separar las infusiones de factor de las vacunas.

Las principales manifestaciones clínicas del desarrollo de inhibidor se observan cuando el paciente presenta cambio (disminución, ausencia) de respuesta a la administración de factor exógeno.

Cuando los controles de niveles de factor post infusión no alcanzan los niveles deseados. En la Hemofilia moderada (y alguna vez en la leve) el inhibidor puede neutralizar el Factor VIII endógeno, convirtiendo la clínica en hemofilia grave.

Para diagnosticar se debe realizar prueba de sospecha de inhibidor: mezcla de Plasma paciente/ plasma normal (TTPa 50/50) no corrige su valor prolongado (1).

En laboratorio: despistaje de inhibidor y posterior titulación en Unidades Bethesda (UB).

Se recomienda realizar despistaje al iniciar terapia cada 3 a 4 días de exposición. Cada 10 a 12 días entre 20 y 100 días de exposición (1).

Luego de rutina, cada 6 meses en niños, cada 12 meses en adultos y siempre que haya cambio en la respuesta clínica o cuando se requiera exposición intensiva por varios días consecutivos. De detectarse inhibidor, realizar la titulación por ensayo Bethesda (1).

Se recomienda que los laboratorios estandaricen sus pruebas y se registren en algún programa de control de calidad.

Se recomienda un despistaje de inhibidores con anterioridad a cualquier cirugía o exploración invasiva, trimestralmente tras un cambio de tratamiento sustitutivo.

1.1.8. Tratamiento ante el desarrollo de Inhibidores.

El manejo de pacientes con Inhibidor requiere personal e insumos altamente especializados. En relación al tratamiento a demanda del sangrado, en paciente con Inhibidor se considerará:

Inhibidor de factor VIII.

De baja respuesta.

El inhibidor podría ser transitorio y desaparecer espontáneamente. Se busca saturar el anticuerpo con dosis altas de Factor exógeno:

- Elevar dosis del Factor VIII en uso a 50–100 UI/kg de peso corporal en bolo cada 8, 12 o 24 horas según gravedad del sangrado.
- Mantener durante el tiempo necesario para controlar la hemorragia, aproximadamente 1–3 días o en caso de sangrado grave, mantener con Infusión continua a 10 UI/kg/hora.
- Si el inhibidor persiste luego de 6-12 meses, pensar en iniciar inmunotolerancia. Cuando no haya un algoritmo de dosificación racional y validado se utiliza la siguiente fórmula para calcular la cantidad de FVIII necesario como dosis de carga para neutralizar el inhibidor: peso corporal (kg) × 80 × [(1 – hematocrito) × título del anticuerpo (UB)] (1).
- Los niveles de Factor VIII deben medirse 15 minutos después de completarse el bolo, y será necesario hacer ajustes para alcanzar los niveles objetivos ya que hay considerable variación individual.

De alta respuesta.

- El Factor VIII ya no actúa. Se requiere agentes de puente o bypass, debería usarse la terapia con agentes de desvío (factor VII activado recombinante o concentrado de complejo protrombínico activado) o Factor VIII porcino (1).
- Si los títulos han descendido a niveles bajos o indetectables puede usarse la terapia de reemplazo con CFC de Factor VIII en una emergencia, durante hasta 3-5 días, en dosis más frecuentes debido a la vida media más corta, hasta que ocurra una respuesta anamnésica. Cuando esta se presenta, generalmente ya no es eficaz continuar el tratamiento con CFC de Factor VIII y se requiere terapia con agentes de desvío. Se debe realizar estrecho monitoreo del Factor VIII.

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que presenten hemorragias agudas, la FMH recomienda concentrado de FVIII para quienes tengan inhibidores de baja respuesta, y un agente de desvío (factor VIIa recombinante activado o concentrado de complejo protrombínico activado) para quienes tengan inhibidores de alta respuesta (1).

Entre los agentes de desvío convencionales se cuentan el rFVIIa y el CCPa, cuya eficacia se ha demostrado tanto para el tratamiento profiláctico como para el tratamiento de hemorragias (1).

a) **Factor VII activado recombinante (rFVIIa).**

- **Niños:** 90 (a 150) µg/ kg de peso corporal en bolo cada 2–3 horas (a veces pueden requerir dosis de inicio mayores).
- **Adultos:** 90 (a 120) µg/ kg en bolo cada 2–3 horas.
- Durante el tiempo necesario para controlar el sangrado (en sangrados leves y moderados aproximadamente 1 - 4 dosis, o bien dosis única: 250–300 µg/ kg).
- En caso de sangrado severo, mantener luego de las primeras 24 - 48 horas, con dosis más espaciadas (gradualmente cada 3, 4 o 6 horas) hasta el control de la hemorragia.

b) **Concentrado de Complejo protrombínico activado (CCPa).**

- El concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) se usa para el tratamiento de pacientes con hemofilia A e inhibidores. El CCPa contiene principalmente FII no activado (protrombina), FIX, FX y principalmente FVII activado (1).

- 50–75 UI/kg cada 12 horas. Máximo de 200UI/ kg/día dividido en 2-3 dosis.
- Por el tiempo necesario para controlar el sangrado (aprox. 1-4 dosis en sangrado leve y moderado, a veces mayor en sangrado grave).
- Algunos CCPa pueden contener Factor VIII desnaturalizado residual y activar respuesta anamnésica.
- Si no hubiera respuesta al tratamiento (sangrado persistente), aumentar la dosis o cambiar a pauta asociada: secuencial con CCPa y rFVIIa o concomitante con ambos agentes.
- El tratamiento con agentes de desvío generalmente consiste en una dosis de CCPa o dos dosis de rFVIIa. La eficacia de dos dosis de rFVIIa (90-270 µg/kg) o de una dosis de CCPa (75-85 unidades/kg) es equiparable para el tratamiento de hemorragias articulares. Algunos pacientes podrían responder mejor a un agente que a otro.
- Si la hemostasia fuera insatisfactoria con rFVIIa o CCPa como agentes únicos, estos pueden alternarse cada 6 horas (Cuadro N° 13).
- El tratamiento combinado/secuencial con agentes de desvío solo debería administrarse en centros hospitalarios con amplia experiencia en el manejo de pacientes con inhibidores, estos pueden alternarse cada 6 horas como se observa en el cuadro; se requiere un estrecho monitoreo para evitar trombosis y coagulación intravascular diseminada.

Cuadro N° 13. Terapia secuencial con agentes de desvío alternando rFVIIa y CCPa.

6:00 a.m.	90 µg/kg rFVIIa
9:00 a.m.	50 U/kg CCPa
12:00 p.m.	90 µg/kg rFVIIa
3:00 p.m.	50 U/kg CCPa
6:00 p.m.	90 µg/kg rFVIIa
9:00 p.m.	50 U/kg CCPa
12:00 a.m.	90 µg/kg rFVIIa
3:00 a.m.	50 U/kg CCPa
6:00 a.m.	90 µg/kg rFVIIa

Fuente: Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición FMH 2020

Inhibidor de factor IX.

La formación de inhibidores en pacientes con hemofilia B ocurre con poca frecuencia, con una incidencia acumulativa de hasta 5% (1).

Se observan casi exclusivamente en pacientes con hemofilia B grave y muy raramente en las formas más leves. Se pueden presentar después de una mediana de 9-11 exposiciones, y antes de 20 exposiciones, generalmente antes de los 2 años de edad.

Los pacientes con hemofilia B e inhibidores tienen la particularidad de que pueden presentar reacciones alérgicas (urticaria, rash, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y anafilaxia aguda) a la administración de Factor IX (1).

El seguimiento debe ser estrecho y las pruebas de detección de inhibidores realizarlas por lo menos cada 6-12 meses después de inicio de la terapia de reemplazo con CFC, y posteriormente de manera anual.

La FMH para pacientes con hemofilia B e inhibidores del FIX que se sometan a cirugía, recomienda el rFVIIa por sobre el CCPa, dado que el CCPa contiene FIX y podría provocar o empeorar una reacción alérgica.

a) Inhibidores del Factor IX en quienes NO han sufrido reacciones anafilácticas:

- Y presentan inhibidor de baja respuesta se puede continuar con Factor IX (sangrados leves y moderados) a dosis inicial de 100–200 IU kg peso cada 12 o 24 horas hasta controlar el sangrado (usualmente 1-3 días) (1).
- Si el inhibidor es de alta respuesta deben ir a agentes puente (mismas dosis citadas para Inhibidor de Factor VIII). Si posible evitar CCPa (el IX que contiene podría elevar título).

b) Inhibidores del Factor IX en pacientes con historia de reacción anafilácticas:

- Como tratamiento de elección en este grupo de pacientes se recomienda el rFVIIa por sobre el CCPa, en dosis similares a lo citado para Inhibidor de Factor VIII, dado que el CCPa contiene Factor IX y podría causar o empeorar una reacción alérgica (1).
- No hay consenso en relación al paciente en profilaxis que desarrolla inhibidor.
- Si es de baja respuesta, se sugiere mantener o si preciso doblar la dosis del factor en uso.
- Si es de alta respuesta, se sugiere pasar a agentes de bypass; las dosis y frecuencia no están bien definidas.
- El uso de inmunosupresores para controlar la génesis de inhibidores es hoy en día controvertido.
- Se recomienda en pacientes con hemofilia B e inhibidores que utilicen terapia con agentes de desvío, el monitoreo clínico y laboratorio con pruebas de generación de trombina y otras pruebas de coagulación, especialmente para detectar reacciones alérgicas o síndrome nefrótico (1).
- La FMH para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción alérgica al FIX y que se someterán a cirugía, recomiendan el rFVIIa por sobre el CCPa, dado que el CCPa contiene FIX y podría provocar o empeorar una reacción alérgica.

1.1.9. Inducción de la Inmunotolerancia (ITI).

Su objetivo es tratar de erradicar el Inhibidor. Con ello se mejora la calidad de vida del paciente y se disminuyen costos ya que puede volver a tratarse con el Factor VIII (o IX) usual. Es la mejor opción para el paciente con alto título de Inhibidor.

Se administra el factor deficitario de manera masiva y repetida hasta que el organismo acabe reconociéndolo y deje de producir anticuerpos (1).

Globalmente la tasa de éxito es de 70 a 80 % y podría ser menos favorable en pacientes con hemofilia A leve o moderada. La tasa de éxito es mucho menor en Inhibidor de IX (1).

La ITI exitosa se define como un título Bethesda persistentemente negativo, acompañado de farmacocinética normal, incluyendo una recuperación de factor de >66% y vida media de >6 horas para CFC de Factor VIII de vida media estándar. Una vez logrado el éxito de la ITI puede iniciarse o reiniciarse la profilaxis con Factor VIII (2).

En datos de registros de los años noventa y los años dos mil, mostraron que el éxito fue más elevado cuando la ITI se inició en pacientes con títulos bajos de inhibidores (<10 UB) hasta que los títulos de inhibidor descendieran a <10 UB. Recientemente se ha tenido una buena respuesta al empezar la ITI inmediatamente después de la detección del inhibidor, sin importar el título.

En algunos pacientes con hemofilia B e inhibidores y un historial de reacciones alérgicas graves al Factor IX que se someten a la ITI podrían presentar síndrome nefrótico; que podría ser irreversible y se requiere un monitoreo estrecho, incluso después de haber completado la ITI, ya que el síndrome nefrótico podría persistir.

Factores de mal pronóstico (2).

- Pico histórico de Inhibidor > 200 UB.
- Título > 10 UB al inicio de la ITI (se intentará bajarlo previamente).
- Tiempo entre aparición del Inhibidor e inicio de la ITI > 2 años ó edad del paciente > 7 años.

Tipo de factor a emplear.

Se sugiere utilizar el mismo producto con el cual apareció el inhibidor, aunque se ha visto mejores tasas de respuesta con el uso del factor VIII plasmático que contiene factor Von Willebrand.

- **Dosis de factor:** En casos de pobre pronóstico se sugiere dosis elevada: Factor VIII 100 a 300 UI/K/día (dividido en 2 dosis).
- Los otros enfermos requerirán menor dosis: Factor VIII 25 a 100 UI/K/día o interdiario.

1.1.10. Control de la hemofilia con inhibidores.

Realizar determinación de Inhibidor mensualmente hasta lograr menos de 0.6 UB. El resultado se consigue en varias semanas o a veces en más de un año. Luego bajar dosis y mantener profilaxis para evitar recurrencias.

La aparición de un Inhibidor (puede ocurrir hasta en un 30% de pacientes) es un desafío para el sistema sanitario, el médico tratante, la familia, pero sobre todo para el paciente en reiteradas ocasiones un niño pequeño, que sufre hemorragias más difíciles de controlar, hospitalizaciones, pinchazos mucho más frecuentes o complicaciones de acceso venoso, ausentismo escolar y el fuerte impacto emocional que todo esto conlleva (2).

Por tanto, más que un protocolo inflexible, preconizamos una atención personalizada, consciente de estos factores y que pese a las dificultades procure que esta persona logre nuestro objetivo final: Vivir Bien.

CAPITULO II. ASPECTOS ESPECIALES EN HEMOFILIA

2.1. ROL DE ENFERMERÍA EN HEMOFILIA

La enfermera forma parte importante dentro del grupo multidisciplinario responsable de preservar los accesos venosos mediante educación, capacitación que permita incluso la autoinfusión de los medicamentos en casa. La administración de los medicamentos Antihemofílicos requiere del conocimiento de su composición, concentración y forma de preparación.

1.1.1. Pasos para administración de factor VIII o IX.

1. Lavado de manos de la persona que va a infundir el medicamento, también lavado de manos y antebrazo del paciente, se recomienda el uso preferentemente de agua y jabón, el uso de alcohol en gel está permitido en casos que no sea posible utilizar agua y jabón.
2. Elegir el área de preparación de la medicación cuidando que no sea contaminada.
3. Limpie el área de la piel donde inyectara la infusión. Pase alcohol a la piel haciendo un movimiento circular firme. Comience desde el centro del punto escogido, hacia afuera, deje que el área se seque, no sople el área para secarlo, esto puede regar gérmenes.
4. Utilizar todos los elementos del kit de infusión que acompañen al producto.
5. Retirar el medicamento del refrigerador minutos antes de su uso, revisar concentración, lote y fecha de vencimiento.



6. Utilizar el dispositivo para mezclar el disolvente con el polvo del factor y luego cargar la jeringa.



7. Elegir el acceso venoso adecuado considerando mayor seguridad de canalizar al primer intento y su reutilización posteriormente. Es recomendable usar aguja mariposa porque permite mejor manipulación, toma de muestra para laboratorio e infusión de medicación.



8. Conecte la jeringa e infunda lentamente el medicamento.



9. Inyecte el factor a una velocidad que no exceda de 100 unidades de factor por minuto. Si la infusión es demasiado rápida, el paciente podría sentir uno de estos síntomas y entonces es necesario que continúe con mayor lentitud (comezón en el área de la inyección, las manos o los labios, sentir aturdido o corto de respiración, ardor e irritación en el área de la inyección).

10. La administración de los factores de coagulación debe realizarse únicamente por vía intravenosa, en forma de bolos o mediante bombas de infusión continua, la velocidad de infusión acorde a las recomendaciones de fabricante. No deben mezclarse en una misma jeringa productos de diferentes lotes. Conviene lavar la vía con suero fisiológico antes y después de la perfusión del factor si el paciente debe recibir infusiones de otros medicamentos o es portador de sueroterapia.

11. Retirar la aguja y realizar compresión local por 5 a 10 minutos.

12. Cuando el factor está indicado como tratamiento de una hemorragia, es conveniente administrarlo cuanto antes, en las primeras 2-4 horas, para minimizar al máximo las lesiones y posibles secuelas.

13. Registrar el procedimiento.

2.1.2. Accesos venosos.

Existen distintos tipos de accesos venosos con los puntos a favor y en contra de cada uno en el siguiente cuadro mostramos las ventajas de los mismos.

Cuadro N° 14. Aspectos a favor y en contra de los distintos accesos venosos en Niños Hemofílicos.

TIPO DE ACCESO	A FAVOR	EN CONTRA
VENA PERIFÉRICA	No requiere de instrumentos externos	Baja probabilidad de acceso en el primer intento
	No cambios anatómicos	Posible hematoma en el lugar de inserción
	No requiere cirugía	
	No precisa de cuidados especiales	
DAVC TUNELIZADOS	Inserción percutánea	Riesgo de infecciones
	No precisa de agujas	Duración limitada (< 1 año)
	Uso inmediato	Precisa de riguroso entrenamiento
	Bajo riesgo de extravasaciones	Cuidados frecuentes
		Riesgo de trombosis
		Limita algunas actividades físicas
		Escasa aceptabilidad
Riesgo de desplazamiento		
Riesgo de infecciones		
DAVC TOTALMENTE IMPLANTADO CON RESERVOIRIO SUBCUTÁNEO	Larga duración (>1 año)	Precisa entrenamiento riguroso
	Cuidados menos frecuentes	Procedimiento quirúrgico
	No limitación de la actividad física	Se requiere aguja especial
	Estéticamente aceptable	Posible erosión de la piel tras prolongado uso
		Riesgo de trombosis
FÍSTULA ARTERIOVENOSA	No infecciones	Retraso en su uso (1 – 3 meses)
	Larga duración (años)	Procedimiento quirúrgico por cirujano experto
	No requiere cuidados especiales	Riesgo de trombosis
	Técnica de venopunción estándar	Riesgo de complicaciones relacionadas con el shunt
	No limitación de actividades físicas	Riesgo de disimetría del miembro superior (raro)
	Estéticamente aceptable	
DAVC: DISPOSITIVOS DE ACCESO VENOSO CENTRAL		

Fuente: Atlas de Hemofilia de Víctor Jiménez 2013 Momento Médico.

Las venas periféricas son la opción preferida si son lo suficientemente grandes para soportar frecuentes infusiones. El principal factor limitante es el adiestramiento de los cuidadores.

2.1.3. Dispositivos de acceso venoso central (DAVC)

Permiten un acceso rápido para el tratamiento rápido de episodios agudos. La edad del paciente, la frecuencia de sangrados y el uso de profilaxis son aspectos a considerar para seleccionar a los candidatos para colocar acceso central. En hemofilia, los reservorios son preferidos a los externos, sobre todo en el caso de inhibidor, por ser menos probable que se infecten, tienen mayor duración y requiere menos cuidados. Las contraindicaciones de colocación de DAVC son: infecciones activas (incluidas caries severas), historia de trombosis en relación a DAVC (1).

Cuadro N° 15. Niveles de factor plasmático para colocación de DAVC

TIEMPO	NIVEL DE FACTOR DESEADO (%)
PREOPERATORIO	100
2 – 3 DÍAS DESPUÉS	50 – 100
1 – 5 DÍAS DESPUÉS	30 – 75

Fuente: Atlas de Hemofilia de Víctor Jiménez 2013 Momento Médico

1.1. ODONTOLOGÍA Y CUIDADOS ESPECIALES

Las personas con Hemofilia constituyen un grupo prioritario para el cuidado dental y oral, dado que una hemorragia posterior a un tratamiento odontológico puede causar complicaciones graves o hasta mortales.

El mantenimiento de una boca saludable y la prevención de problemas dentales es de suma importancia, no sólo para la calidad de vida y la nutrición, sino también para evitar los peligros de la cirugía. Las personas con trastornos de la coagulación necesitan una estrecha colaboración entre su médico y su odontólogo a fin de recibir cuidados dentales seguros e integrales.

El Odontólogo debe tener conocimientos básicos para tratar pacientes con alteraciones de la hemostasia primaria o secundaria. Principalmente debe ser correcta historia clínica.

El Odontólogo debe conocer los procedimientos para el control de la hemorragia, como son el uso de los antifibrinolíticos (ácido tranexámico y ácido épsilon).

Debe haber un estrecho vínculo entre el odontólogo y el equipo multidisciplinario de hemofilia (hematólogo, Lic. enfermería y Bioquímica de laboratorio) para brindar una atención odontológica integral y de calidad.

1.1.1. Maniobras preventivas

Para las personas con hemofilia, una buena higiene oral es indispensable a fin de prevenir enfermedades gingivales y periodontales.

- Las citas con el odontólogo para niños con trastornos de la coagulación, así como la instrucción en cuidados orales preventivos de niños y proveedores de cuidados, deben iniciarse cuando empiezan a erupcionar las primeras piezas dentarias.
- Aconsejar hábitos alimentarios saludables, reduciendo el consumo de bebidas con alto contenido de azúcares o ácidos. la dieta debe ser rica en nutrientes como: proteínas, grasas, carbohidratos, minerales y vitaminas, consumo de alimentación variada (cereales, verduras, frutas, todo tipo de carnes, huevos, leche y sus derivados principalmente, entre otra sal

yodada). Evitar en lo posible alimentos azucarados.

- Encuesta de Lipari- Andrade (2002): Dicha encuesta se la realiza al inicio, durante y al final del tratamiento, será llenada por el profesional en una encuesta junto con la madre/padre, para valorar tanto la frecuencia del consumo de hidratos de carbono, como la ocasión, para su valoración se utiliza la siguiente forma de cartilla.
- El cepillo de dientes debe tener cerdas de textura media, las cerdas duras pueden causar abrasión en los dientes y lesión en las encías, (sangrado, retracción gingival y úlceras), las cerdas suaves están especialmente recomendados si se tienen dientes sensibles o signos de erosión dental. No se aconseja el uso de cepillos eléctricos.
- A partir de los 6 meses, ya se inicia la erupción de dientes temporarios, también denominada dentición decidua, entonces la higiene oral se debe realizar con el dedal de silicona o cepillo dental pediátrico, adhiriendo pasta dental fluorada de 1000ppm, tamaño de medio grano de arroz crudo (0,1g), en esta etapa es de vital importancia orientar sobre el perjuicio de algunos malos hábitos como ser el uso de biberón, chupón y otros de transmisión bacteriana, como ser besos en la boca, soplar alimentos para enfriarlos, compartir utensilios
- En los niños de 1 a 2 años utilizar cepillo dental de cerdas blandas y pasta dental de 1000 ppm de flúor tamaño de un grano de arroz crudo (0.3 g).
- En los niños de 3 a 6 años utilizar el cepillo con cerdas blandas y pasta dental de 1000 ppm de flúor, tamaño de una arveja (0.5 g)
- Los niños de mayores de 6 a 10 años utilizar cepillo dental de cerdas de textura media con pasta dental pediátrica con concentración de 1.000 ppm de flúor cantidad del tamaño de una arveja.
- Para mayores de 11 años y más utilizar cepillo dental de cerdas de textura media, con pasta dental de concentración es de 1000 a 1500 ppm de fluor.
- En los adolescentes se debe vigilar la presencia de cálculo dental, caries, flemones y mal oclusión o apiñamientos, orientar sobre procesos relacionados a cambios hormonales.
- Técnicas de cepillado a utilizar:
 - Técnica de fones en niños de tres a cinco o seis años.
 - Técnica de Stillman a niños mayores de seis años.
 - Técnica de Stillman modificad adolescente.
 - Barrido oclusal cuando se presenta gingivorragias.
- Se debe utilizar aditamentos de limpieza interdental, como hilo dental y cepillos interdentaes a fin de evitar caries y enfermedad periodontal.
- Utilizar enjuagues bucales según indicaciones del profesional.
- El consumo de alimentos y bebidas con alto contenido de azúcares o ácidos debe restringirse sólo a las comidas principales, tener control del manejo de los tiempos de azúcar a tres exposiciones por día.

- Los edulcorantes artificiales pueden utilizarse como alternativa a los azúcares en alimentos y bebidas.
- Las visitas periódicas al odontólogo, por lo general cada 3 meses, ayudarán al control, detección y prevención de procesos cariosos e inflamatorios de los tejidos blandos.
- Se debe realizar una evaluación oclusal integral de la dentición temporaria y mixta a fin de prevenir alteraciones causados por apiñamiento, mal oclusión dental o mal posición de terceros molares.
- Frecuencia del cepillado: tres veces al día, por al menos tres a cinco minutos, después de las comidas principales, especialmente en las noches antes de dormir.

Métodos químicos de prevención:

a) Utilizado por el paciente:

- Flúor en pasta
 - De 1.000 ppm. En la primera infancia hasta el recambio dentario a dentición permanente.
 - Adolescencia Pasta con flúor entre 1.000 a 1.500 ppm.
- Enjuagues al Clorhexidina al 0,12%
 - Durante 2 semanas 2 veces al día (previa indicación por su odontólogo)
 - Durante 2 semanas solo en las noches (previa indicación por su odontólogo)
 - Evaluar durante 3 semanas de acuerdo a aquello indicara el profesional.
 - Enjuagues por 30 segundos mayores de 5 años.
- Enjuagues bucales con flúor al 0.05% o 0.2%
 - 0.05% uso diariamente, concentración de 220/227 ppm de fluoruro
 - 0.2% uso semanalmente. Concentración 900 ppm
 - Pueden usarse para la prevención de la caries en dentición primaria 0.25 ml (6mg de flúor), en dentición permanente 0.75 ml (17mg de flúor) y en dentición mixta de 0.40 ml (9mg de flúor).
 - Indicados en niños menores de seis años, ya que estos ingieren los geles.
 - Utilizar antes de dormir o después de cepillarse

b) Utilizado por profesionales:

- Fluoruro de Sodio Neutro: En forma de solución 2%. y en forma de gel tópico de 0.9 al 2% con 5000 a 12.000 ppm.
- Fluoruro de Fosfato Acidulado: En solución o en gel tópico al 1.23%, concentración de 12.300 ppm
- Barnices de uso profesional: Entre 7.000 a 22.600 ppm de flúor. Presentaciones:

- Difluorosilano al 0,7% en base a poliuretano con 7.000 ppm de flúor.
- Fluoruro de sodio al 2,3% en solución alcohólica con 22.600 ppm de flúor.
- Fluoruro de sodio al 5% (equivalente a: 22.600 ppm de flúor).
- Pueden usarse para la prevención de la caries en dentición primaria y en dentición permanente.
- Cantidad de 0,3 y 0,5 ml de barniz por paciente.
- Indicados en niños menores de seis años, ya que estos ingieren los geles.
- Fluoroterapia (4*4) o (3+3+3) de acuerdo al riesgo de desmineralización de órgano dental, en coordinación con pediatra nutriólogo).
- Solución filadelfia.
 - 5ml de lidocaína simple sin epinefrina.
 - 30ml de hidróxido de aluminio y magnesio el hidróxido de aluminio son medicamentos que forman una capa protectora funciona como una barrera física
 - 30ml de clorfenamina o difenhidramina (son antihistamínicos se ha visto que a grandes dosis producen analgesia.
 - Anestesia
- No hay restricciones en cuanto al tipo de agente anestésico local utilizado, aunque los vasoconstrictores pueden proporcionar hemostasia local adicional.
- Es importante informar a los pacientes y a padres de niños sobre los riesgos de un traumatismo oral local por mordedura antes de que desaparezca el efecto anestésico.

Anestesia infiltrativa.

Es la técnica anestésica de elección en un paciente con hemofilia. Esta puede ser perióstica, intrapulpar, intraligamentosa o papilar, en forma lenta, con mucho cuidado ejerciendo movimientos suaves.

Anestesia troncular al nervio dentario inferior.

Aplicar si fuera absolutamente necesario, requiere terapia de reemplazo incrementando los niveles de factor de coagulación deficiente al 50 %, evitando con esta acción riesgo de hemorragia muscular, y probable compromiso de las vías aéreas por hematoma en la región retromolar o pterigoidea.

- Se recomienda utilizar agujas calibre 30. Nunca se debe hacer aspirado.
- Dejar transcurrir de 5 - 10 minutos antes de iniciar cualquier tratamiento logrando el efecto anestésico adecuado.

1.1.2. Operatoria dental.

En el caso de pacientes con hemofilia bajo profilaxis los tratamientos dentales no quirúrgicos se pueden realizar sin elevar el factor, solo tener la precaución de realizar el procedimiento el mismo día que el paciente se lo administra.

En el caso de no recibir profilaxis se debe elevar el factor a un 25 % antes del procedimiento.

Al realizar cualquier intervención en la boca, es indispensable evitar el daño accidental a la mucosa oral con las siguientes acciones:

- Restauraciones perfectamente adaptadas y sin desbordes que puedan ocasionar laceraciones en la lengua facilitando la autoclisis.
- El uso de bandas metálicas, matrices y cuñas pueden ocasionar sangrados, si fuera así se pueden controlar con presión o agentes antifibrinolíticos (gasa embebida con ácido aminocaproico) o torundas embebidas ligeramente en ácido tricloroacético (1).
- El uso de aislamiento absoluto minimiza el riesgo de laceración de tejidos blandos, evitando colocar el clamps en contacto con la encía, idealmente las grapas no deben hacer contacto con las encías, caso contrario realizar un buen aislamiento relativo.
- Los algodones se pueden pegar a la mucosa, se recomienda retirarlos humedeciendo el algodón.
- La presión del eyector puede producir hematoma con obstrucción de vías aéreas (se pueden forrar el extremo del eyector con gasa para disminuir la presión). La colocación cuidadosa de película para rayos X, particularmente en la región sublingual.

2.2.3. Procedimientos no invasivos.

En el paciente con trastorno de la coagulación, se pueden realizar procedimientos mínimamente invasivos como detartrajes supragingivales (dependiendo de la habilidad manual del odontólogo). Es muy poco probable que la limpieza y el pulido dental de rutina, inclusive el uso de curetas o raspadores de sarro ultrasónicos, provoquen un sangrado importante.

Si la condición de las encías fuera mala y existiera el riesgo de hemorragia gingival, se puede indicar cuatro días previos a la limpieza supragingival:

- Buches con agua oxigenada de 20 volúmenes, disolviendo una cucharada de agua oxigenada en medio vaso de agua tibia, realizando buches durante el cepillado por lo menos 4 veces al día.
- Buches con enjuague bucal de clorhexidina al 0,12 % luego de la higiene bucal.
- Lo anterior reducirá la inflamación y hemorragia a un nivel en el que pueda realizarse una limpieza y pulido dentales de rutina.
- La hemorragia gingival o periodontal se puede controlar de manera local, mediante presión directa o apósitos con o sin agentes antifibrinolíticos tópicos.
- También se puede aplicar a nivel interdentario torunditas de algodón embebidas levemente con ácido tricloro acético, las cuales cohibirán la hemorragia.

2.2.4. Procedimientos semicruentos y levemente invasivos.

Como medida preventiva se recomienda la aplicación previa de factor de acuerdo al tipo de hemofilia, en raspaje y alisado radicular y pulido coronal, de la siguiente manera:

Pacientes con hemofilia (que utilicen factor):

- Elevar el porcentaje de factor deficiente al 50%.
- Realizar todo el procedimiento en el menor número de citas posibles.

Postoperatorio.

- Como medida profiláctica realizar enjuagues con agua oxigenada 20 volúmenes disolviendo una cucharada de agua oxigenada en medio vaso de agua tibia.

Los procedimientos periodontales que abarquen tejidos blandos, duros y planos más profundos, se clasifican como cirugías orales mayores. (gingivectomías).

2.2.5. Endodoncia.

Dientes permanentes:

- Tratamiento de conductos se considera un procedimiento de bajo riesgo.
- Se debe valorar riesgo/beneficio, vitalidad y pronóstico del diente.
- El sangrado intrapulpal puede ser por remanentes de pulpa dental dentro del conducto.
- Se debe tener cuidado en el manejo del aislamiento absoluto con clamps y goma dique, evitando el sangrado de encías, lacerar mejillas, lengua y tejidos blandos.
- Realizar una adecuada conductometría, calculando la longitud del área de trabajo del canal radicular a fin de evitar hemorragias por sobre instrumentación y sobre obturación de los conductos radiculares.
- En la amputación de la pulpa, la hemorragia producida se controla mediante la aplicación de un agente antifibrinolítico.

Dientes temporales pulpotomías y pulpectomías:

En el caso que sea necesario realizar biopulpotomías y pulpectomías (formas de amputación de la pulpa), seguir la siguiente indicación:

Elevar el porcentaje de factor deficiente al 25-30%.

En la amputación de la pulpa, la hemorragia producida se controla mediante la aplicación de un agente antifibrinolítico. Este tipo de procedimientos debe realizarse solamente donde exista un 100% de éxito en el tratamiento; de no ser seguro el éxito es preferible realizar exodoncia.

Administrar factor para alcanzar un nivel plasmático \square 50 % antes de procedimientos que requieran anestesia troncular. Para extracciones dentales administrar factor 10-15 minutos antes de la anestesia para alcanzar un nivel mínimo del 50 % del factor correspondiente. Continuar tratamiento con una dosis diaria por 48 horas (nivel requerido 30-50 %).

Cirugías endodónticas: Apicectomías.

En los pacientes con hemofilia, las cirugías endodónticas son clasificadas como cirugías orales mayores (Ver 2.2.7.1. Cirugías bucales menor y 2.2.7.2. Cirugías bucales mayores).

2.2.6. Rehabilitación Oral mediante prótesis removible o fija:

- El objetivo con pacientes que utilicen prótesis removible es devolver la funcionalidad masticatoria, estética, fonación y otras, también mantener la salud periodontal de los dientes presentes.
- Realizar un excelente sellado marginal de las prótesis fijas.
- Evitar zonas de presión y flancos largos en la prótesis total removible.

Ortodoncia

- Estricta higiene oral.
- Evitar laceraciones o abrasiones
- Se puede utilizar aparatología fija o removible.

2.2.7. Cirugía bucal.

Los siguientes aspectos son de vital importancia cuando se realizan cirugías no prioritarias en personas con hemofilia:

Los procedimientos quirúrgicos deben realizarse en coordinación con un equipo experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

- La intervención debe realizarse en el hospital, con apoyo de laboratorio adecuado para la supervisión confiable del nivel de factor de coagulación.
- La cirugía debe planearse a principios de la semana y al inicio del día a fin de contar con el apoyo adecuado de laboratorio y banco de sangre, en caso necesario.
- Garantizar la disponibilidad de suficientes cantidades de concentrados de factor de coagulación antes de realizar una cirugía mayor en personas con hemofilia.
- La dosis y duración de la cobertura con concentrado de factor de coagulación depende del tipo de cirugía.
- Los procedimientos quirúrgicos, particularmente los que involucran al hueso (extracciones, implantes dentales) Inyecciones profundas o bloqueos anestésicos locales sólo deben realizarse después de que el nivel de factor de coagulación se ha elevado adecuadamente.
- En el caso de personas con hemofilia severa, se necesita terapia de reemplazo de factor antes de cirugías, inyecciones de bloqueo local o raspado. Por ejemplo, una persona con hemofilia A debería recibir una dosis de 50 unidades internacionales por kilogramo de peso corporal (UI/kg) de factor VIII antes de una extracción dental; en casos de hemofilia B se recomienda una dosis de 100 UI/kg de factor.

Tratamiento de rehabilitación oral mediante implantes.

Los tratamientos de implantes dentales en estos pacientes no refieren evidencia significativa.

2.2.7.1. Cirugías bucales menores (extracciones dentales u otras).

Dentro de las cirugías menores podemos clasificar los siguientes procedimientos:

Preoperatorio:

Para pacientes con hemofilia en tratamiento con factor, se administra 15 a 30 minutos antes de iniciar el procedimiento (infusión preoperatoria). Y otra infusión posterior al procedimiento elevando en total el factor a un 50 %.

Ej. Un paciente de 40 kg con **hemofilia A severa en profilaxis**, este paciente se inyecta 25 UI/ kg de factor VIII tres veces a la semana (esto eleva el factor a un 25 %), si se le debe elevar en una cirugía el factor al 50 %, es decir debo multiplicar $40 \times 50 \times 0.5$ que es igual a 1000 UI, las cuales debo dividir en dos infusiones una pre (500 UI) y una post (500 UI).

Si hacemos coincidir el procedimiento con el día que se coloca la profilaxis solo administraremos la infusión posterior $40 \times 25 \times 0.5 = 500$ UI).

Operatorio:

- Es recomendable la anestesia infiltrativa aplicándola sobre los tejidos duros fibrosos tales como la encía adherida contra el periostio.
- El procedimiento debe ser lo menos traumático posible para los tejidos (blandos y duros); no aspirar; es preciso conservar la pared ósea con el fin de disminuir el sangrado y estabilizar el tapón hemostático.

Postoperatorio:

- El analgésico indicado es el Paracetamol.
- Están contraindicados todos los antiagregantes plaquetarios como el ASA y AINEs.
- Control a las 24 o 48 horas después del procedimiento.

Recomendaciones (por escrito al paciente):

- Utilizar hielo o bebidas frías durante las primeras veinticuatro horas después del procedimiento.
- No realizar enjuagues con sustancias no ordenadas por el odontólogo (agua con sal, infusiones de manzanilla, etc.).
- No salivar o escupir.
- No introducir objetos extraños en la boca.
- No acostarse durante las primeras seis horas.
- Al dormir, adoptar una posición con la cabeza levantada.
- Realizar enjuagues después de cada cepillado con ácido tranexámico, media tableta triturada y diluida en medio vaso de agua o con agua oxigenada.
- Al cepillarse procurar no tocar el área afectada.
- Durante las primeras 48 horas, dieta líquida estricta, después, dieta blanda y recién a la semana se pueden introducir alimentos duros como pan y galletas (cumpla estrictamente esta dieta).
- No realizar actividades físicas.

Hemorragia posterior a una extracción.

La planeación preoperatoria cuidadosa y el uso de agentes antifibrinolíticos evitarán muchos problemas postoperatorios. Sin embargo, algunas veces habrá hemorragia posterior a la extracción. Si ésta llegara a ocurrir:

- Asistir inmediatamente al centro donde fue atendido.
- Comunicarse con el oncohematólogo y considerar el uso de concentrado de factor adicional.
- Inspeccionar el sitio de la hemorragia. Si hay cualquier signo de ruptura en la encía u otro punto de sangrado evidente, éste debe recibir tratamiento utilizando medidas locales como las descritas anteriormente.
- Instruir al paciente para sentarse y morder una torunda de gasa húmeda durante por lo menos 10 minutos.
- Utilizar una solución de ácido tranexámico en una torunda o como enjuague bucal en caso de que haya problemas para detener la hemorragia.
- Vigilar la presión del paciente, ya que puede elevarse debido a la preocupación y al dolor. Si el paciente tiene dolor, deberá recetarse un analgésico adecuado; de no haber dolor, una pequeña dosis de benzodiazepina o una sustancia similar ayudará a disminuir la ansiedad y la presión arterial.

Variante de extracción dentaria con Subgalato de bismuto.

- Profilaxis con antibiótico terapia a criterio del odontólogo según el caso Cirugía clínica (tomando el mismo criterio de medicación que para un paciente sin estas enfermedades de base).
- Aplicar del factor deficitario 30 min a 1 h antes.
- Extracción dentaria (no sacar hueso).
- Empaquetar gasa en el alveolo.
- Preparar en un vaso dappen el subgalato de bismuto con anestesia en consistencia de masilla.
- Dar forma del alveolo a la masilla y empaquetarlo en el lecho.
- Realizar sutura no reabsorbible preferentemente (lino o seda).
- Indicar medicación analgésica por que el subgalato de bismuto da mucha sensibilidad postoperatoria.

Recomendaciones:

- Paracetamol y una única dosis de ketorolaco.
- Paracetamol más codeína
- Corticoides endovenoso si fuera necesario.
- Se indica hielo durante 2 días.

- Se indica dieta líquida y fría por las primeras 48 hrs y luego dieta blanda y recién a la semana se pueden introducir alimentos duros como pan y galletas.
- El retiro del punto de sutura a los 10 días (retirar la sutura el día que se realiza la profilaxis).

2.2.7.2. Cirugías bucales mayores.

Las cirugías orales mayores involucran siempre mayor abordaje de tejidos duros y blandos a más profundidad. Estas cirugías sólo deben realizarse en lugares con experiencia en el manejo de pacientes con hemofilia y Von Willebrand y que cuenten con la infraestructura adecuada.

Estas cirugías sólo deben ser realizadas por un cirujano maxilofacial; además, es necesario contar con la totalidad del factor necesario para la cirugía y el postoperatorio. En los dientes incluidos debe tenerse una indicación de alto riesgo, de lo contrario se prefiere no retirarlo y realizar controles radiográficos y clínicos periódicamente.

Pacientes con hemofilia (que utilicen factor).

Aplicar factor quince minutos antes del procedimiento, para elevar su porcentaje al 100% (dosis prescrita por hematólogo o médico capacitado para el tratamiento de la hemofilia).

Operatorio:

- Es recomendable la anestesia infiltrativa, aplicándola sobre los tejidos duros y fibrosos, como la encía adherida contra el periostio. Los colgajos deben levantarse y posicionarse con el mayor cuidado y delicadeza. Suturar con agujas redondas.
- La sutura más recomendada es la no reabsorbible.

Postoperatorio:

- Aplicar dosis de mantenimiento de factor de la siguiente forma:
- Elevar el Factor deficiente al 30%, por cuatro días. La dosis de mantenimiento debe calcularse de acuerdo con la evolución.
- Al retirar la sutura es preciso cubrir al paciente con factor, para elevar el porcentaje al 25-30%.

Entregar las recomendaciones escritas al paciente:

- Utilizar hielo o bebidas frías durante las primeras 24 horas después del procedimiento.
- No realizar enjuagues con sustancias no ordenadas por el odontólogo.
- No introducir objetos extraños en la boca.
- No escupir.
- No debe acostarse durante las primeras 6 horas y al hacerlo mantener la cabeza levantada.
- Realice enjuagues después de cada cepillado con media tableta de ácido tranexámico triturada y diluida en medio vaso de agua.
- Al cepillarse procurar no tocar el área afectada.

- La dieta durante los primeros diez días es estrictamente líquida. Después, dieta blanda por cinco días más.
- Evitar actividades físicas.

Cirugías maxilofaciales.

Toda cirugía maxilofacial se considera una cirugía mayor; por consiguiente, su protocolo debe ser igual al de una cirugía general mayor.

Tanto en cirugías menores como mayores se recomienda preparar pre quirúrgicamente la boca del paciente de la misma manera que para los procedimientos periodontales.

2.2.8. Variante de extracción dentaria con Férula de contención semirrígida.

La siguiente variante, tiene por objeto aplicar un medio de contención del sangrado post extracción dentaria por medio de una férula de contención semirrígida, su aplicación directa sobre superficie cruenta de la herida, actúa a la vez como medio de transporte del antifibrinolítico, limitando, disminuyendo y dando forma al tapón hemostático que de por sí es inconsistente y susceptible a su disgregación por la condición misma del coagulo y presencia de saliva.

Esta férula también le permite al profesional odontólogo, evitar técnicas de sutura post exodoncia contraindicada específicamente en hemofilia moderada, severa o grave, actúa como un adhesivo tópico.

En relación al edema regional post exodoncia, la férula actúa como un vendaje, disminuyendo el edema e inflamación de la acción traumática.

Una vez aplicada la férula de contención, el adaptado individualizado o personalizado y de precisión hace que este dispositivo actúe como un escudo en la superficie o superficies cruentas en forma directa, evitando la agresión traumática de la masticación, deglución y el empaque de los alimentos, permitiéndole de esta manera al paciente proceder a la ingesta de una dieta blanda y semiblanda en tiempo inmediato, y dieta dura y actividad física a partir de las 24 horas.

Este medio de contención no produce sensibilidad postoperatoria.

Preoperatorio.

- Toma de impresión o impresiones en relación al arco donde se realizará la exodoncia o exodoncias.
- Cirugía del modelo, realizando la exodoncia o exodoncias en el modelo de trabajo.
- Estampado y obtención de la férula de contención semirrígida (acetato).

Operatorio.

- Programar y coordinar con el hematólogo y equipo de hemofilia hora y día de la cirugía y aplicación del factor deficitario, 30 min a 1 hora antes según el tipo y grado de hemofilia.
- Profilaxis antimicrobiana 1 hora antes al procedimiento dental.
- Anestesia, siguiendo la técnica indicada.
- Extracción dental, siguiendo la técnica indicada.

- Aplicación de la placa de contención más ácido tranexámico (molido) o ácido épsilon aminocaproico (gotas) en relación directa y contacto con la superficie cruenta.

Postoperatorio.

- Analgésico indicado Paracetamol.
- Indicaciones, por escrito al paciente.
- Controles a las 24 y 48 horas después del procedimiento.

2.3. REHABILITACIÓN EN EL PACIENTE CON HEMOFILIA.

En el tratamiento integral de los pacientes con hemofilia se recomienda que sea valorado y tratado por el médico en medicina física y rehabilitación, fisioterapeuta y/o terapeuta ocupacional, que deberán involucrarse desde su diagnóstico y a lo largo de su vida; realizarán la rehabilitación musculoesquelética, grado de funcionabilidad y tratamiento rehabilitador mediante la prescripción farmacológica, agentes físicos, ejercicios terapéuticos, ortesis y ayudas técnicas.

Un correcto tratamiento rehabilitador puede devolver al paciente una mayor independencia y capacidad funcional mejorando la calidad de vida, en consecuencia, evitar las complicaciones que podrían ocasionar grandes discapacidades.

La comunicación en el equipo multidisciplinario es esencial para lograr un tratamiento óptimo y así cumplir con las metas previamente propuestas. Cada uno de los integrantes debe conocer la fisiopatología y complicaciones asociadas a la enfermedad y las funciones de cada uno de los miembros del programa de cuidados integrales con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes hemofílicos.

La rehabilitación del paciente con hemofilia es una entidad dinámica que se desarrolla, mejora y luego declina a través de los ciclos de la vida. Puede ser la respuesta a un daño agudo o ejercicios profilácticos de rutina. Se debe tener en cuenta que cualquier programa de ejercicios terapéuticos que se vaya a aplicar a este tipo de paciente siempre deberá regir el principio de no dañar.

El ejercicio terapéutico se define como “la prescripción de una diversidad de movimientos corporales dirigidos para la corrección de algún defecto, mejorar la función musculoesquelética o mantener el estado de bienestar” y permite mejorar la movilidad, flexibilidad, fuerza, propiocepción, coordinación y equilibrio. Además, el incremento de la fuerza muscular periarticular puede disminuir la incidencia de hemartrosis, el daño articular e incrementar la estabilidad articular.

La fisioterapia es definida como un conjunto de técnicas, métodos y acciones que mediante la aplicación de medios físicos y con el apoyo de equipo multidisciplinario: curan, previenen y adaptan a las personas afectadas por deficiencia somática y orgánica a un nivel adecuado de salud.

En el tratamiento de la hemofilia la fisioterapia tiene por objetivo: Aliviar el dolor, permitir la reabsorción hemorrágica, actuar sobre el proceso inflamatorio, recuperar el tónus muscular, mejorar la fuerza muscular, mejorar la movilidad articular, estimular la actividad física proporcionando condición física adecuada, mejorar la calidad de vida reduciendo los periodos de inmovilización e incentivando la práctica de deportes adecuados, (natación, golf, tenis de mesa, pesca, ciclismo, danza)

Las técnicas utilizadas también son diversas y abarcan desde el ejercicio físico-deportivo para los pacientes sin lesiones, a todas las técnicas de cinesiterapia, termoterapia, electroterapia, magnetoterapia, laserterapia, hidroterapia y ultrasonidos.

Las técnicas utilizadas son diversas y abarcan desde la aplicación de medios físicos como crioterapia, el ejercicio físico-deportivo, movilizaciones de cinesiterapia propioceptivos de equilibrio, magnetoterapia, ultrasonido, hidroterapia, electroterapia con el uso del tens.

El tiempo de aplicación de cada uno de los procedimientos en el tratamiento fisioterapéutico dependerá de cada tipo de daño articular que presente el paciente a la hora de la intervención. Generalmente es alrededor de 40 a 60 minutos personalizado. Es recomendable que se realice una serie de ejercicios de mediana intensidad tres veces a la semana de manera ordenada y escalonada, dejando un reposo de 30 segundos de ejercicio en ejercicio y realizarlos sin prisa y de manera lenta y controlada, haciendo hincapié en las contracciones y el tiempo de mantenimiento de la misma, además ante el primer síntoma de dolor se debe parar.

Si asisten a tratamiento profiláctico y no presentan daño articular se realiza una evaluación cada 3 meses y luego 2 valoraciones al año.

Cada una de estas técnicas persigue un objetivo propio, desde la eliminación del hematoma hasta mejorar la movilidad. Y cada articulación posee sus peculiaridades a la hora de efectuar un tratamiento, así como la existencia de ortesis, también específicas, para cada articulación.

Para el abordaje diagnóstico del paciente se tiene como aspecto clave la elaboración de una historia clínica completa con énfasis en el examen físico adecuado con la utilización de instrumentos para la valoración funcional articular, tablas, pruebas, etc.

- a) **Ejercicios en hemofilia.** Los ejercicios han de realizarse sin prisa, de manera lenta y controlada, haciendo hincapié en las contracciones y en el tiempo de mantenimiento de la misma, además ante el primer síntoma de dolor se debe parar con la actividad. Y se enfocaran a mejorar la movilidad, flexibilidad, fuerza, propiocepción, coordinación y equilibrio. Es relevante la práctica del ejercicio de 30 -120 minutos de 2 a 4 veces por semana.
- b) **Deportes en hemofilia.** Es importante realizar previamente una valoración que incluya edad, peso, lesiones previas, capacidad y habilidades físicas y antecedentes de práctica deportiva. en hemofilia, además de la biomecánica del deporte y antes de iniciar deben recibir tratamiento de reemplazo para disminuir el riesgo de lesiones, además de usar equipo de protección adecuado; los deportes recomendables son: natación, senderismo, pesca, golf, ciclismo, tenis y evitar los deportes de contacto y de alta velocidad como el fútbol, basquetbol, box así como los que implican lanzare de alturas ej trampolin, paracaidismo, bungee

2.3.1. Hemartrosis.

Las hemorragias articulares (hemartrosis) son las manifestaciones más típicas de la hemofilia. Cuando las hemartrosis son frecuentes y/o intensas, la membrana sinovial no es capaz de reabsorber toda la sangre. Para compensar tal deficiencia reabsortiva, la sinovial se hipertrofiará dando como resultado lo que se denomina sinovitis hemofílica crónica.

En el paciente con hemofilia grave o moderada la primera hemartrosis espontánea típicamente ocurre cuando el paciente comienza a gatear y caminar, por lo general antes de los 2 años.

La hemartrosis aguda se define como la colección de sangre dentro de una articulación sana. Las hemartrosis subagudas se asocian con una sinovitis previa o artropatía. Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son rodillas, tobillos y codos, en menor frecuencia hombros y caderas. El desarrollo de la artritis hemofílica ocurre en 3 estadios: Hemartrosis aguda, Sinovitis crónica, Artritis degenerativa.

En una hemartrosis hay presencia de pérdida rápida de la movilidad articular en relación a la movilidad previa, asociada a dolor, inflamación e hipertermia.

El manejo de las hemartrosis agudas y subagudas se basa en el concepto RRICE:

- Reemplazo de factor.
- Reposo.
- Hielo (Ice)
- Compresión.
- Elevación.

La crioterapia se puede utilizar mediante aplicación de compresas frías, inmersiones en agua fría o criocompresión (cryocuff) de 15 a 20 minutos cada 4 a 6 horas durante las primeras 24 a 48 horas de iniciada la hemartrosis. La inmovilización de la articulación afectada se recomienda por 3 a 4 días.

La crioterapia no se debe aplicar directamente sobre la piel, en especial sí es hielo o compresas congeladas.

La rehabilitación comienza cuando la hemorragia se detiene y se inicia en fase subaguda durante 6-8 semanas, con ejercicios isométricos, seguidos de ejercicios isotónicos concéntricos, excéntricos, ejercicios de cadena abierta y posteriormente de cadena cerrada.

Se puede complementar con la aplicación de magneto para bajar el dolor y la inflamación, continuando a la semana siguiente cambiando la modalidad para restablecer la regeneración del daño articular, estimulación eléctrica transcutánea (TENS), electro estimulación muscular, ultrasonido pulsátil e hidroterapia una vez a la semana con duración de 30 minutos, previa aplicación del factor de coagulación. En el caso del tratamiento en niños solo se utiliza la magneto posterior a las 48 horas del episodio de la hemartrosis. El resto de los equipos de electroterapia está contraindicado en niños.

Luego se continúa con ejercicios de fortalecimiento y propiocepción, así como reeducación de la marcha, iniciando con descarga parcial de peso, apoyado en bastones o muletas hasta la descarga completa.

2.3.2. Hematomas.

Los síntomas de las hemorragias musculares (hematomas) son: dolor que incrementa al estiramiento, dolor al realizar contracción, inflamación, tensión a la palpación y posición antiálgica. Los músculos que más se afectan son el iliopsoas, cuádriceps, tríceps sural y glúteos.

Las hemorragias pueden condicionar un compromiso neurovascular y para prevenir contracturas, resangrado y formación de pseudotumores, se recomienda tratar los hematomas de manera oportuna con dosis del factor de reemplazo adecuadas.

El tratamiento en la etapa aguda es la reposición del factor deficiente reposo, elevación, colocación de férula en posición antiálgica y posteriormente férula en posición funcional, aplicación de compresas frías de 15-20 minutos cada 6 a 8 horas (no directo a la piel).

El tratamiento en la etapa subaguda consiste en ejercicios isométricos del grupo muscular antagonista y posteriormente del músculo afectado, cuando el dolor lo permita.

Se recomienda realizar ejercicios de extremidades no afectadas. Inicio de la marcha con descarga parcial de peso con auxiliares de marcha.

Se puede complementar el tratamiento con ultrasonido pulsátil, cinta tapping, electroestimulación muscular e hidroterapia una vez a la semana. En pediatría el tratamiento de hematomas se utiliza el ultrasonido pulsátil de 5 a 6min, aplicación de cinta kinesiológica tapping, la electroterapia está contraindicada.

En el hematoma del iliopsoas, la rehabilitación se inicia cuando el dolor disminuye y mejore la extensión de la cadera.

2.3.3. Sinovitis crónica.

La hemartrosis recurrente lleva a la sinovitis crónica, donde se establece el círculo vicioso de hemartrosis - sinovitis - hemartrosis lo que de no controlarse llevará a la artropatía hemofílica y a la discapacidad. El tratamiento requiere de sustitución del factor, terapia antiinflamatoria y fisioterapia. Se inicia con una valoración completa, se aplicará crioterapia, magneto, ejercicios de propiocepción, equilibrio, cinesiterapia y ejercicios de fortalecimiento previa aplicación del factor de coagulación.

2.4.4. Artropatía hemofílica.

La artropatía hemofílica se caracteriza por una movilidad incompleta, atrofia muscular, alteraciones de la propiocepción y en el caso de miembros inferiores alteraciones de la marcha y en algunos casos deformidades angulares.

El tratamiento de rehabilitación de la artropatía hemofílica consiste en ejercicios isométricos, isotónicos, de cadena abierta, de cadena cerrada y con resistencia progresiva, también ejercicios de estiramiento muscular y de estimulación propioceptiva.

Se puede complementar con crioterapia, magnetoterapia, electroterapia (TENS, corrientes Interferenciales, estimulación muscular), ultrasonido pulsátil, hidroterapia una vez a la semana previa aplicación del factor de coagulación, reeducación de la marcha y órtesis.

Dentro de las órtesis que se utilizan son: modificaciones al calzado, plantillas y soportes elásticos articulares. El zapato debe de ser de ajuste completo, preferiblemente de cuero, y si es deportivo de material antitranspirante, el contrafuerte y enfranque de la suela interna deben ser firmes.

Cuando el tratamiento oral, tópico y la fisioterapia han fallado, la viscosuplementación puede ayudar a disminuir el dolor de la artropatía de la rodilla, se recomiendan 3-5 aplicaciones con intervalo de una semana. Antes del tratamiento el paciente debe de tener los niveles de factor en 100 UI/dl. Y luego de la rehabilitación se recomienda aplicar crioterapia.

1.1.5. Pseudotumores.

La fisioterapia es imprescindible antes y después de la intervención quirúrgica, ante la presencia de un pseudotumor hemofílico previa valoración y en coordinación con el médico traumatólogo

Se complementará el tratamiento con Cinesiterapia, Propiocepción, Equilibrio ejercicios de fortalecimiento y reeducación de la marcha.

1.1.6. Fracturas.

Una persona con artropatía hemofílica puede correr el riesgo de fracturas alrededor de las articulaciones con una significativa pérdida de movimiento y en huesos con osteoporosis En

pacientes que presenten fracturas se realiza el protocolo de atención en fisioterapia posterior a la intervención quirúrgica, posterior a las 24 horas con ejercicios en el lado no afectado respetando la escala del dolor.

Recomendaciones.

Todos estos procedimientos en el tratamiento de las personas con hemofilia son fundamentales a la hora de realizar un tratamiento y seguimiento oportuno para evitar futuras complicaciones.

1.3. PEDIATRÍA EN HEMOFILIA.

El diagnóstico de los trastornos hemorrágicos hereditarios como la Hemofilia es realizada durante los primeros años de vida; en promedio la Hemofilia leve a los 36 meses, moderada a los 8 meses y severa al primer mes de vida.

Existen algunas conductas que debemos considerar en cada etapa del crecimiento y desarrollo del niño relacionado al diagnóstico, tratamiento y prevención en la Hemofilia.

2.4.1. Etapas del crecimiento y desarrollo del niño.

Período prenatal.

Sospechar de Hemofilia en gestante con antecedentes familiares de la línea materna con Hemofilia; sin embargo, recordar que un 30% de casos son presentaciones “de novo”, es decir, no tienen antecedentes familiares.

Solicitar dosificación de factor VIII o IX en el tercer trimestre de gestación en madre portadora para planificar conducta en el parto.

Nacimiento.

La forma de nacimiento será decisión del obstetra pudiendo ser parto vaginal siempre que no exista riesgo de parto distócico, recomendándose evitar el uso instrumentos como fórceps o vacuo por riesgo de hemorragia cerebral o céfalo hematoma.

- Administrar vitamina K por vía EV por cordón umbilical evitando la vía intramuscular.
- Solicitar ecografía cerebral y abdominal al recién nacido para descartar hemorragia.
- Tomar muestra sanguínea de cordón umbilical para cuantificación de factor VIII y IX. En caso de Hemofilia leve y moderada repetir el estudio a los 6 y 12 meses de vida por posibilidad de variación en la concentración de factor VIII y IX.

Período neonatal (nacimiento a 30 días de vida).

Durante este periodo se pueden presentar las primeras manifestaciones hemorrágicas especialmente en las deficiencias severas; así debemos sospechar en las siguientes situaciones:

- Sangrado prolongado de cordón umbilical.
- Retraso en la caída de cordón umbilical (normal entre 7 y 14 días).
- Hematoma en sitio de venopunción o inyección de vacuna.
- Hematemesis, melenas o hematoquesia.

- Hematuria macroscópica.
- Hemorragia cerebral o cefalohematoma sin causa aparente.

Lactancia (1 mes a 2 años).

Durante este periodo se presentan las primeras manifestaciones clínicas consecuencia de la erupción dentaria primaria, administración de vacunas e inicio de la deambulacion. Las manifestaciones clínicas son:

- Formación de hematomas en sitios de administración de vacunas
- Sangrado prolongado en sitio de erupción dentaria.
- Hemartrosis en tobillos, rodillas o codos, hematomas en glúteos por traumas leves aprendiendo a caminar.
- Síndrome compartimental en extremidades superiores posterior a venopunción.

Pre escolar (2 años a 5 años).

Las manifestaciones de sangrados son más evidentes como hematomas, hemartrosis y sangrados prolongados post traumatismos leves o moderados.

También comienzan a presentarse complicaciones de estos sangrados como Sinovitis y lesión articular irreversible que conlleva a artrosis, atrofia muscular e impotencia funcional del miembro afectado.

Escolar, adolescencia y juventud.

Por lo general la mayoría ingresa a estas etapas ya diagnosticadas, algunos con secuelas de hemorragias anteriores especialmente si no fueron tratados adecuadamente con terapia de sustitución de factor. Además de los sangrados por traumas se presentan trastornos de comportamiento por la enfermedad como culpa, depresión, agresividad.

2.4.2. Laboratorios de diagnóstico

- Hemograma: Serie blanca y plaquetaria normal, puede presentar anemia normocítica normocrómica.
- TP (tiempo de protrombina) Normal.
- TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado) Prolongado siempre en los casos severos. Normal en los leves y moderados.
- Fibrinógeno: Normal.
- Cuantificación de factor VIII o IX: Disminuido.
- Determinación de inhibidores: presentes o ausentes.

2.4.3. Tratamiento.

Los esquemas terapéuticos serán similares a los adultos considerando principalmente el peso tanto en el tratamiento a demanda o profilaxis. Considerar que la vida media de los factores son más cortos en los niños por lo que el intervalo de administración también deberá ser menor.

Recomendaciones generales en pediatría.

- La educación y conocimiento de los padres sobre la Hemofilia es primordial.
- Evitar el aislamiento o sobreprotección del niño.
- Tener un sitio o centro médico de referencia establecido.
- Fomentar la actividad física practicando caminata, natación, tenis de mesa, ajedrez.
- Evitar los deportes de contacto como fútbol, básquet, karate, box.
- Mantener informado a los profesores del establecimiento de educación en caso de emergencia.

1.4. PORTADORAS.

La hemofilia es un trastorno vinculado con el cromosoma X que, por lo general afecta a los hombres, mientras que las mujeres son portadoras.

Son portadoras obligadas:

- Las hijas de una persona con hemofilia.
- Las madres de un varón con hemofilia, y que tengan, por lo menos, otro familiar con hemofilia.
- Las madres de un varón con hemofilia y que tengan un familiar que sea portadora conocida del gen de la hemofilia.
- Las madres de dos o más varones con hemofilia.

El nivel promedio de factor de coagulación esperado en las portadoras de hemofilia es del 50% con respecto a los valores de la población sana. La mayoría de las portadoras son asintomáticas.

Las portadoras con valores de factor de coagulación entre el 40 y el 60% del normal pueden tener una mayor tendencia hemorrágica. Algunas portadoras pueden tener niveles de factor de coagulación en el rango de hemofilia, principalmente en la categoría de leve pero, en casos poco comunes, las portadoras pueden estar en el rango de moderados a graves debido a una lyonización.

Las portadoras con niveles de factor de coagulación en el rango de hemofilia pueden ser sintomáticas y presentar manifestaciones hemorrágicas correspondientes al grado de deficiencia de factor de coagulación, particularmente durante traumatismos y cirugías. La menorragia y las hemorragias posteriores a intervenciones médicas son las manifestaciones más comunes entre las portadoras que presentan niveles de factor considerablemente bajos. Las portadoras con bajos niveles de factor de coagulación deberán considerarse como personas con hemofilia y recibir el tratamiento adecuado según la gravedad. Las píldoras anticonceptivas y los agentes antifibrinolíticos son útiles para controlar los síntomas de menorragia.

Los niveles de factor VIII aumentan considerablemente durante el embarazo. Sin embargo, los niveles de factor IX no se modifican significativamente.

Es importante conocer los niveles de factor de coagulación de los familiares femeninos inmediatos de las personas con hemofilia (madre, hermanas e hijas), especialmente antes de someterse a un procedimiento invasivo (cirugías), durante el embarazo y parto, o si se presentara cualquier síntoma.

A las portadoras de la hemofilia debería ofrecérseles asesoría que abarque implicaciones y opciones reproductivas.

Las portadoras de la hemofilia embarazadas deberían medirse los niveles de factor, en el tercer trimestre del embarazo, a fin de valorar su riesgo hemorrágico durante el parto y el periodo posparto. La atención debe realizarse en un hospital, a fin de preservar la seguridad de la madre y del bebé ante complicaciones durante el trabajo de parto y alumbramiento. También la FMH no recomienda el parto con instrumentos.

La sangre del cordón umbilical de bebés varones de portadoras de la hemofilia conocidas o potenciales debería someterse a pruebas de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) o de niveles de factor.

En pacientes con hemofilia, la circuncisión debería realizarla, como procedimiento programado, un cirujano experto y un equipo de hematología en un centro de tratamiento con recursos hematológicos y acceso a concentrados de factor de coagulación.

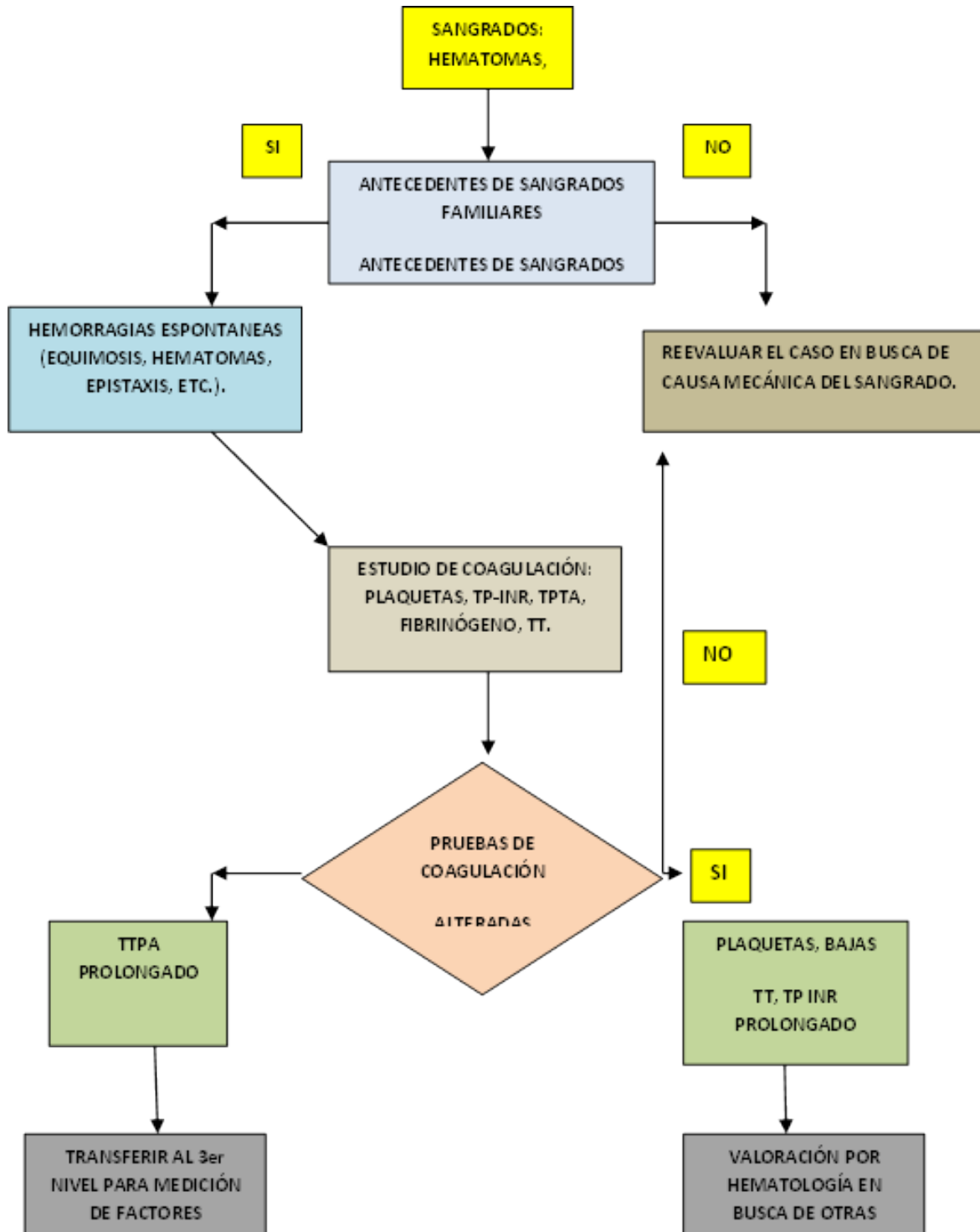
CAPITULO III.
FUNCIONES DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD
PARA LA ATENCION DE LA HEMOFILIA.

Para la atención de la hemofilia, los niveles de complejidad del sistema público, privado y de la seguridad social deberán asumir las siguientes funciones básicas, asegurando que cada paciente reciba la atención necesaria según la complejidad de su condición con un enfoque multidisciplinario.

3.1. FUNCIONES DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DE PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN.

- a) Realizar acciones de prevención primaria en la comunidad mediante:
- Acciones educativas y de información, de manera presencial o virtual a través de Teleeducación con grupos organizados, padres de familia sobre el problema de la hemofilia y formas de identificarlos.
- b) Identificación inicial de signos y síntomas de sangrado o hemorragia en la hemofilia y brindar medidas generales inmediatas:
- Hemartrosis, hematoma, epistaxis, sangrado dental.
 - Antecedentes familiares de sangrado.
 - Vigilar signos vitales y descartar hemorragia con riesgo de vida (garganta, columna, cerebro).
 - Inmovilización, compresión, elevación, frío local del área afectada.
 - Mediar con analgésico oral: paracetamol, no administrar medicación intramuscular.
 - No realizar punciones diagnósticas hasta no haber descartado trastorno de coagulación.
 - Ver 1.3.9. Medidas generales inmediatas.
- c) Ante la sospecha de hemofilia, referir a un Establecimiento de salud de mayor complejidad para su estudio y tratamiento en coordinación con los servicios de laboratorios autorizados y tomando en cuenta las siguientes condiciones:
- Antecedentes heredofamiliares de hemorragias anormal.
 - Padecimiento actual caracterizado por hemorragias espontáneas, postraumáticas, postquirúrgicas mayores de lo esperado de acuerdo al evento causal, a excepción de aquellos pacientes con enfermedades hemorrágicas adquiridas (hepatopatía, insuficiencia renal, etc.)
 - Recién nacidos con antecedentes familiares de hemofilia.
 - Pacientes con diagnóstico de confirmado de hemofilia que requieran evaluación por especialidades debido a procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos.

Gráfico N° 4: Flujoograma de funciones de los establecimientos de salud de primer nivel de atención.



Cuadro N° 16. Establecimientos de salud de referencia con servicios de laboratorio para el estudio de hemofilia.

Departamento	Establecimiento de salud
La Paz	Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”
Cochabamba	Hospital del Niño “Dr. Manuel Ascencio Villarroel”,
Santa Cruz	Hospital del Niño “Mario Ortiz Suarez”
Tarija	Hospital Regional “San Juan de Dios”,

Fuente: Programa Nacional de Sangre - MSyD

3.2. FUNCIONES DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN.

- a) Coordinar con primeros niveles de complejidad para reconocer casos de hemofilia en el área de influencia.
- b) Atender todo caso de emergencia y referido de los primeros niveles de atención aun sin diagnóstico de hemofilia.
- c) Realizar acciones de prevención secundaria en la comunidad mediante:
 - El diagnóstico precoz de la enfermedad incipiente (sin manifestaciones clínicas) y tratamiento oportuno, se puede lograr a través del examen médico periódico y la búsqueda de casos.
 - La captación temprana de los casos y el control periódico de la población afectada para evitar o retardar la aparición de las secuelas es fundamental.
 - Aplicar las medidas preventivas, cuando aún el daño al organismo no está tan avanzado.
- d) Reconocer signos y síntomas de sangrado o hemorragia en la hemofilia:
 - Hemartrosis, hematoma, epistaxis, sangrado dental.
 - Antecedentes familiares de sangrado.
 - Vigilar signos vitales y descartar hemorragia con riesgo de vida (garganta, columna, cerebro).
- e) Ante la sospecha de hemofilia, de acuerdo a capacidad resolutive, referir a un Establecimiento de salud de tercer nivel de atención para su estudio y tratamiento en coordinación con los servicios de laboratorios autorizados, tomando en cuenta:
 - Inmovilización, compresión, elevación, frio local del área afectada.
 - Mediar con analgésico oral: paracetamol, no administrar medicación intramuscular, colocar venoclisis si fuera necesario.
 - No realizar punciones diagnosticas hasta no haber descartado trastorno de coagulación.
 - Mantener al paciente en observación.
 - Ver 1.3.9 Medidas generales inmediatas.
- f) En pacientes con diagnostico confirmado de hemofilia y de acuerdo a su capacidad resolutive:

- Realizar el control y seguimiento del paciente de acuerdo al plan de tratamiento establecido por medico hematólogo e interconsultas presenciales o por Telesalud de manera periódica o cuando requiera el paciente.

3.3. FUNCIONES DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

- a) Evaluación del paciente por equipo multidisciplinario de tratamiento.
- b) Diagnóstico y control de pacientes con hemofilia.
- c) Prevención terciaria en coordinación con 2do y 1er nivel de atención.
- d) Brindar un correcto diagnóstico, tratamiento y rehabilitación física, psicológica y social en caso de invalidez o secuelas buscando reducir de este modo las mismas.
- e) Control y seguimiento del paciente, para aplicar el tratamiento y las medidas de rehabilitación oportunamente.
- f) Solicitar estudios de confirmación diagnóstica: dosificación de Factor VIII y IX, hemograma, TP, TTPa, plaquetas, grupo sanguíneo y factor RH, estudios radiológicos (Ecografía, Rx, TAC).
- g) Elaborar el plan de tratamiento adecuado para el paciente.
- h) Realizar tratamiento administrando medicamentos antihemofílicos.
- i) Registrar en base de datos a través del Formulario de Registro Individual para Hemofilia y otros Trastornos de la Coagulación.
- j) En caso de ser un nuevo caso brindar la información sobre los requisitos informar para su registro y carnetización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la Hemofilia. 3ra. Edición. Canadá: Editorial Blackwell Publishing Ltd; 2020.
2. Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la Hemofilia. 2da. Edición. Canadá: Editorial Blackwell Publishing Ltd; 2012.
3. Castillo-González D. Hemofilia II. Aspectos moleculares y de genética poblacional. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter. 2000;28(2):111-9.
4. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2006 Jul;12 Suppl 3:82-9.
5. Álvarez M, Gutiérrez B, Berrueco A. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. España: Arán Ediciones; 2022.
6. Radic C, Rossetti L, Abelleyro M, Tetzlaff T, Candela M, Name D. Phenotype Genotype correlations in haemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. J Thromb Haemost. 2015;13(4):530-9
7. Federación Mundial de Hemofilia. Informe del Sondeo Mundial Anual 2020 [Internet]. Montreal: Federación Mundial de Hemofilia; 2021. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2106.pdf>
8. Federación Mundial de Hemofilia. Informe del Sondeo Mundial Anual 2022 [Internet]. Montreal: Federación Mundial de Hemofilia; 2023. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2212.pdf>
9. Venema CL, Schutgens REG, Fischer K. Pathophysiological mechanisms of endogenous FVIII release following strenuous exercise in non-severe haemophilia: a review. Thromb Haemost. 2017;117(12):2237-2242.
10. Austin AW, Wirtz PH, Patterson SM, Stutz M, von Kanel R. Stress-induced alterations in coagulation: assessment of a new hemoconcentration correction technique. Psychosom Med. 2012;74 (3):288-295.
11. Delbruck C, Miesbach W. The course of von Willebrand factor and factor VIII activity in patients with von Willebrand disease during pregnancy. Acta Haematol. 2019;142 (2):71-78.
12. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. Semin Thromb Hemost. 2012;38(6):565-575.
13. Espenhain Landgrebe L, Schlosser Mose L, Palarasah Y, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM. The effects of sampling from a peripheral venous catheter compared to repeated venepunctures on markers of coagulation, inflammation, and endothelial function. Scand J Clin Lab Invest. 2019;79(8):584-589.
14. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. Am J Clin Pathol. 2006;126(3):400-405.

15. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación. Montreal: Federación Mundial de Hemofilia; 2010.
16. Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(6):576-585.
17. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(3):258-266.
18. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guía asistencial de la hemofilia en Castilla y León [Internet]. Salamanca: Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2024. Disponible en: <https://www.sclhh.org/docs/pdf/consenso/Guia%20asistencial%20Hemofilia%20SCLHH%202024.pdf>
19. Oldenburg, J., Yan, S., Maro, G., Krishnarajah, G. y Tiede, A. (2019). Evaluación de las tasas de sangrado, el impacto clínico relacionado y la utilización de factores en pacientes alemanes con hemofilia B tratados con rIX-FP de vida media prolongada en comparación con la terapia farmacológica previa. *Current Medical Research and Opinion* , 36 (1), 9–15. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1662675>
20. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2017 Nov;15(11):2115-2124.
21. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Real Fundación Victoria Eugenia. María Teresa Álvarez Román. Arán Ediciones, S.L. 2022.
22. Sánchez Pp., Manejo odontológico en pacientes con alteraciones de la hemostasia. Editorial Universidad de Granada. Granada 2009.
23. López-Arroyo José L., Pérez-Zúñiga Juan M., Merino-Pasaye Laura E., Saavedra-González Azucena, Alcivar-Cedeño Luisa María, Álvarez-Vera José Luis et al . Consenso de hemofilia en México. *Gac. Méd. Méx* [revista en la Internet]. 2021 [citado 2025 Ene 20] ; 157(Suppl 1): S1-S37. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000700001&lng=es. Epub 25-Abr-2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000451>.
24. Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento • 2023 <https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/Hemofilia-G2023.pdf>
25. Lucía Cuesta JF. Prophylaxis in haemophilia. Starting age and protocols. Influence and/or prevention of inhibitor development. *Haematologica.*2010;95 (Suppl 13): 15-17.
26. López-Cabarcos C, Querol F, Moreno S, Crespo A, Cuesta R, Alonso C, et al. *Recomendaciones sobre rehabilitación en hemofilia y otras coagulopatías*. España: Real Fundación Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia; 2009.
27. Ministerio de Salud y Deportes de Chile. *Guía Clínica para el manejo de la hemofilia del niño y el adulto* [Internet]. Chile: Ministerio de Salud; 2006 [citado el 28 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.saludquillota.cl/informacion_ges/Guias%20Clinicas%20GES/GES%202006/Guia%20GES%20Hemofilia_2006.pdf
28. Ministerio de Salud y Deportes de Brasil. *Manual de atendimento odontológico a pacientes con coagulopatías hereditarias* [Internet]. Brasil; 2008 [citado el 28 de octubre de 2024]. Disponible


en: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicaciones/manual_odontologico_coagulopatias_hereditarias.pdf

29. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006;133:591-605.
30. Ministerio de Salud. *Guía Clínica de Hemofilia* [Internet]. Chile: Ministerio de Salud; 2013 [citado el 28 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.minsal.cl/sites/default/files/Guia_Hemofilia.pdf
31. Ministerio de Salud y Deportes. *Norma Nacional Red Municipal de Salud Familiar Comunitaria Intercultural, Red Municipal SAFCI y Red de Servicios* [Internet]. La Paz: Ministerio de Salud; 2008 [citado el 28 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.minsalud.gob.bo/images/Documentacion/redes_salud/RED%20SAFCI.pdf
32. Ministerio de Salud Pública de Salta, Fundación de la Hemofilia de Salta. *Manual para el manejo odontológico de pacientes con hemofilia y von Willebrand*. 1.ª ed. Salta: Programa de Odontología del Ministerio de Salud Pública de Salta; 2013.

ANEXO N° 1

CREDENCIAL MÉDICA HEMOFILIA

ANVERSO

	ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA	MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES	PROGRAMA NACIONAL DE SANGRE	
CREDENCIAL MÉDICA HEMOFILIA				
	Nombre(s):			
	Apellido(s):			
	C.I.:		Edad:	
	Grupo Sanguineo:			
	Diagnóstico:			
	Fecha de emisión:			
	Fecha de renovación:			
Prioridad en la atención EMERGENCIA PERMANENTE				

REVERSO

	ESTRICTA OBSERVACIÓN MANEJO CLÍNICO DE LA HEMOFILIA CUIDADO CON EL TRASLADO
	<p>EN CASO DE ENCONTRAR ESTE CREDENCIAL, FAVOR DE VOLVER AL MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES O COMUNICARSE A LOS TELEFONOS 22126046 - 2481988</p> 
EL USO INDEBIDO DE ESTA CREDENCIAL ES DE EXCLUSIVA RESPONSABILIDAD DEL PORTADOR	

Fuente: Programa Nacional de Sangre - MSyD

ANEXO EDITORIAL

ELABORACIÓN:

MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

PROGRAMA NACIONAL DE SANGRE (PNS)

- Dra. Lissete Bautista Machicado – Responsable
- Dra. Zulema Gladys Mixto Cano – Técnico médico

REVISIÓN Y VALIDACIÓN:

MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

PROGRAMA NACIONAL DE SANGRE

COORDINACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS

- Dr. Milton Edwin Magne Vargas – Profesional técnico II

DIRECCIÓN GENERAL DE GESTIÓN HOSPITALARIA

- Dra. Sara Soto Urtado – Responsable del área de monitoreo y evaluación de gestión hospitalaria

DIRECCIÓN GENERAL DE REDES DE SERVICIOS DE SALUD

- Dra. Tania Elizabeth Huanca Uluri – Representante legal de sustancias controladas.

UNIDAD DE GESTIÓN DE LA POLÍTICA DE DISCAPACIDAD

- Profesional médico de desarrollo de Normas

PROGRAMA NACIONAL DE SALUD ORAL

- Dra. María Verónica Larico Rojas – Profesional técnico

DIRECCIÓN GENERAL DEL SISTEMA ÚNICO DE SALUD

UNIDAD DE GESTIÓN DE LA POLÍTICA DE DISCAPACIDAD

PROGRAMA NACIONAL TELESALUD

PROGRAMA CENTRO COORDINADOR DE EMERGENCIAS EN SALUD NACIONAL

UNIDAD DE REDES DE SERVICIOS DE SALUD Y CALIDAD

- Dra. Alexia Blanca Paredes Prieto – Profesional técnico III

AGENCIA ESTATAL DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD

- Dra. Grace Melissa Cardenas Arano – Profesional responsable área de evaluación y tecnologías y estudios clínicos.

UNIDAD DE GESTION DE RIESGOS EMERGENCIAS Y DESASTRES

- Dra. Gabriela Arteaga Camacho – Responsable de Programa Centro Coordinador de Emergencias en salud Nacional.

SOCIEDAD BOLIVIANA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA.**SOCIEDAD DE HEMATOLOGÍA FILIAL SANTA CRUZ.****SERVICIOS DEPARTAMENTALES DE SALUD****SEDES BENI**

- Área de Medicina Transfusional.

SEDES CHUQUISACA

- Dra. Tatiana Rodas Núñez - Responsable Medicina Transfusional.

SEDES COCHABAMBA

- Área de Medicina Transfusional.

SEDES LA PAZ

- Dra. Carmen Luna Luna – Responsable de Enfermedades No Transmisibles-Encargada del Área de Hemofilia.

SEDES ORURO

- Dr. Ramiro Edgar Ramírez Quispe - Responsable Medicina Transfusional.

SEDES PANDO

- Área de Medicina Transfusional.

SEDES POTOSÍ

- Dr. Juan Carlos Quispe Requena - Responsable Medicina Transfusional.

SEDES SANTA CRUZ

- Dra. Rosmery Fátima Guzmán Peña - Responsable Medicina Transfusional.

SEDES TARIJA

- Dra. Carla Herbas Herbas - Responsable Medicina Transfusional

EQUIPOS MULTIDISCIPLINARIOS DE ATENCIÓN AL PACIENTES CON HEMOFILIA**BENI**

- Dr. Gonzalo Cepeda – Médico internista.
- Dra. Vania Vejarano Vásquez – Médico Pediatra.

CHUQUISACA

- Dra. Ana María Moreno León – Hematóloga Pediatra.

COCHABAMBA

- Dr. Henry Christian Ventura Quintana – Hematólogo Pediatra
- Dra. Mónica Fernández - Hematóloga
- Dr. Ricardo Villegas Nava - Hematólogo
- Dr. Ivan Zenteno Lia – Odontopediatra
- Lic. Enf. María Albornoz Chambi – Licenciada en enfermería
- Dra. Suzana Loayza Medina – Bioquímica.
- Lic. María Asunción Sotomayor Castro – Licenciada en psicología
- Lic. Dushinka A. Galarza Balderrama - Licenciada en Fisioterapia

LA PAZ

- Dr. Julio Alvarez Endara – Hematólogo.
- Dr. Javier Fernando Vega Malaga – Hematólogo.
- Dra. Nilda Eugenia Condori Condori – Hematóloga.
- Dra. Tania Araceli Salazar Romero – Hematóloga pediatra.
- Dr. Jhonny Perez Valverde – Odontopediatra
- Lic. Enf. Maria Elena Quispe Llanos – Licenciada en enfermería
- Dra. Elizabeth Hochstatter Arduz - Bioquímica

SANTA CRUZ

- Dr. Gerardo Rojas Alba – Hematólogo pediatra.
- Dra. Karla Cecilia Cruz Ramirez – Hematóloga oncóloga pediatra.
- Lic. Sandra Elizabeth Añez de Capoblanco – Licenciada en fisioterapia.
- Lic. María Emilia Cruz Molina – Licenciada en Trabajo Social.
- Lic. Monica Lidia Sanchez Candia – Bioquímica.
- Lic. Lucila Bazan Molina – Licenciada en fisioterapia.
- Dra. Miriam Blanco Ruiz – Odontóloga.
- Lic. Lucila Bazan Molina – Licenciada en fisioterapia.
- Lic. Nely Cruz Huallpa – Licenciada en enfermería.

REPRESENTANTES Y ASOCIACIONES DE PACIENTES CON HEMOFILIA

- Fundación Nacional de Hemofilia Bolivia (FUNAHEB)
- Asociación Cochabambina de Hemofilia
- Asociación de Hemofilia La Paz
- Asociación de Hemofilia Santa Cruz
- Representantes de Pacientes del Beni, Chuquisaca, Oruro, Pando, Potosí y Tarija

