



**GUÍA
ASISTENCIAL**
de la **HEMOFILIA**
en Castilla y León

2^a
edición



SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Guía Asistencial de la Hemofilia
en Castilla y León

Guía Asistencial de la Hemofilia en Castilla y León

Salamanca 2024

© Sociedad castellano-leonesa
de hematología y hemoterapia

ISBN: 978-84-09-59201-2
Depósito legal: ZA 21-2024

Imprenta Kadmos
Salamanca 2024

ÍNDICE

Autores	11
Abreviaturas	13
Presentación.....	17
Introducción	21
1. Diagnóstico de la hemofilia A y B.....	25
1.1. <i>Diagnóstico fenotípico</i>	25
1.2. <i>Diagnóstico molecular</i>	26
2. Diagnóstico de portadora	29
3. Principios del tratamiento	31
4. Selección de productos terapéuticos en hemofilia	35
5. Profilaxis.....	41
6. Tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos	45
7. Tratamiento del dolor	49
8. Equipo de cuidados integrales	51
9. Revisiones periódicas	53
10. Cirugía y procedimientos invasivos.....	55
10.1. <i>Cirugía y tratamientos no sustitutivos</i>	58
10.2. <i>Derivación a unidades quirúrgicas especializadas</i>	59
11. Salud articular	61
11.1. <i>Sangrado muscular</i>	62

11.2. Hemartros	63
11.3. Sinovitis.....	64
11.4. Artropatía hemofílica.....	65
11.5. Fisioterapia preventiva.....	65
11.6. Actividad física y deportiva en pacientes en profilaxis..	66
12. Atención psicosocial	67
13. Salud bucodental	69
14. Vacunas	71
15. Sexualidad.....	73
16. Consejo genético y diagnóstico prenatal	75
17. Parto de niños con hemofilia confirmada o sospecha	77
18. Riesgo cardiovascular en hemofilia.....	79
18.1. Hipertensión.....	79
18.2. Obesidad	81
18.3. Dislipemia.....	82
18.4. Diabetes.....	82
18.5. Enfermedad de la arteria coronaria	83
18.6. Fibrilación auricular no valvular	85
18.7. Tromboembolismo venoso.....	87
18.8. Accidente isquémico transitorio	90
18.9. Accidente cerebrovascular isquémico agudo.....	90
18.10. Cirugía cardiovascular en hemofilia	92
19. Hemofilia con inhibidor.....	93
19.1. Etiopatogenia de la aparición de inhibidores.....	93
19.2. Características fisiopatológicas de los inhibidores frente al FVIII.....	94
19.3. Frecuencia de aparición de inhibidores	95
19.4. Tipos de inhibidor.....	96
19.5. Aspectos clínicos de los inhibidores en hemofilia.....	96
19.6. Diagnóstico de los inhibidores.....	97

19.6.1. Vigilancia de la aparición de inhibidores	97
19.6.2. Diagnóstico de laboratorio de los inhibidores ...	99
19.7. <i>Factores de riesgo para la aparición de inhibidores</i>	106
19.7.1. Factores genéticos	106
19.7.2. Factores no genéticos	108
19.8. <i>Tratamiento de los inhibidores en hemofilia</i>	112
19.8.1. Tratamientos de inmunotolerancia (TIT)	112
19.8.2. Duración del TIT	120
19.9. <i>Tratamiento de los episodios hemorrágicos</i>	124
19.9.1. Factor VII recombinante activado (eptacog alfa; NovoSeven®)	125
19.9.2. FVII recombinante activado (Eptacof beta acti- vado; Cevenfacta®)	128
19.9.3. Concentrados de complejo protrombínico acti- vado (CCPa)	129
19.10. <i>Tratamiento perioperatorio de los hemofílicos con inhi- bidores de título alto</i>	131
20. Atención en Urgencias del paciente con hemofilia	137
Bibliografía	139
Resumen de recomendaciones	151

AUTORES

JOSE RAMÓN GONZÁLEZ PORRAS (Coordinador)
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL
Capítulos 1, 2, 11 y 20

MARÍA PAZ MARTÍNEZ BADÁS (Coordinadora)
Complejo Asistencial de Ávila
Capítulos 3, 4, 5 y 6

CARLOS AGUILAR FRANCO
Hospital Universitario Santa Bárbara de Soria
Capítulo 19

JOSE MARÍA BASTIDA BERMEJO
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL
Capítulos 1, 2, 11 y 20

CAROLINA BOMBÍN CANAL
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Capítulo 11

MARÍA JOSÉ CEBEIRO MORO
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Capítulo 11

JULIO DÁVILA VALLS
Complejo Asistencial de Ávila
Capítulos 3, 4, 5 y 6

ELENA MARÍA FERNÁNDEZ FONTECHA
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid
Capítulo 11

COVADONGA GARCÍA DÍAZ
Complejo Asistencial de Burgos
Capítulo 7

PABLO GARCÍA JAÉN
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL
Capítulos 1, 2,11 y 20

VIOLETA MARTÍNEZ ROBLES
Complejo Asistencial Universitario de León
Capítulo 10 y 19.10

SHALLY MARCELLINI ANTONIO
Complejo Asistencial de Segovia
Capítulo 18

MONTSERRAT PÉREZ SÁNCHEZ
Complejo Asistencial de Zamora
Capítulos 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16 y 17

MIGUEL ÁNGEL POZAS MAÑAS
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid
Capítulo 11

LAURA REGUILÓN GALLEGO
Complejo Asistencial de Zamora
Capítulos 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16 y 17

JOSE ANTONIO RODRÍGUEZ GARCÍA
Hospital de León
Capítulo 10 y 19.10

SANDRA VALLE HERRERO
Complejo Asistencial de Zamora
Capítulos 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16 y 17

ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico
ACMG: Colegio Americano de Genética y Genómica Médica
ACO: Anticoagulación oral
ACOD: Anticoagulante oral de acción directa
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
AIT: Accidente isquémico transitorio
AVK: Antivitaminas K
CCPa: Concentrado complejo protrombínico activado
CFC: Concentrados Factor coagulación
COX-2: Ciclooxigenasa-2
CRM-: Material con Reacción Cruzada negativo
CRM+: Material con Reacción Cruzada positivo
CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
CyL: Castilla y León
DAPT: Terapia de doble antiagregación plaquetaria
DDAVP: 1-deamino-8-D-arginina-vasopresina
DM: Diabetes mellitus
ECV: Enfermedades cardiovasculares
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético
EHL: Semivida extendida

EMA: Agencia Europea de Medicamentos
EP: Embolia pulmonar
EvW: Enfermedad de von Willebrand
FA: Fibrilación auricular
FMH: Federación Mundial de Hemofilia
FvW: Factor von Willebrand
HA: Hemofilia A
HEAD-US: Early arthropathy detection with ultrasound
HLA: Antígenos leucocitarios humano
HTA: Hipertensión arterial
HB: Hemofilia B
HBPM: Heparina bajo peso molecular
HGVS: Human Genome Variation Society
HJHS: Hemophilia Joint Health Score
HNF: Heparina no fraccionada
ICP: Intervención coronaria percutánea
IL: Interleucina
IgG: Inmunoglobulina IgG
INR: Índice internacional normalizado
ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
IVS: Inversión
MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad
MLPA: Multiplex Ligation dependent Probe Amplification
NGS: Next Generation Sequencing
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
pNA: Paranitroanilina
PUPs: Pacientes previamente no tratados
kDa: kilodalton
kb: kilobase
rFVIIa: Factor VII recombinante activado
RCT: Receptor de células T

RICE: Reposo, hielo local, vendaje compresivo, elevación del miembro
RIV: Recuperación *in vivo*
RMN: Resonancia magnética nuclear
RR: Riesgo relativo
SAPT: Terapia con simple antiagregación plaquetaria
SCA: Síndrome coronario agudo
SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia
SM: Stent metálico
SFA: Stent fármaco-activo
SNC: Sistema nervioso central
TA: Tensión arterial
TAFI: Inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina
TC: Tomografía computerizada
TEV: Tromboembolismo venoso
TIT: Inducción a la tolerancia inmune
TM: Trombectomía mecánica
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
TPFI: Inhibidor de la vía del factor tisular
TVP: Trombosis venosa profunda
UB: Unidades Bethesda
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VHC: Virus hepatitis C
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
UKHCDO: The UK Haemophilia Doctors Organisation

PRESENTACIÓN

La Segunda Edición de esta *Guía Asistencial de Hemofilia en Castilla y León* es un proyecto de atención homogénea de las necesidades de las personas con hemofilia, liderados por profesionales de nuestra Comunidad Autónoma que, aplicando el máximo rigor científico, coordinaran sus actividades para mejorar sus resultados en términos de calidad científico-técnica y de satisfacción para el paciente. Dicho proyecto satisface el propósito de las Estrategias de Calidad de la Consejería de Salud de Castilla y León al concretar e iniciar la implantación de Programas Claves de Atención Interdisciplinar dentro de la mejora de la Calidad.

Asistimos ante una auténtica revolución en la Atención a la Hemofilia como actividad médico-quirúrgica con la llegada de diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas. La secuencia diagnóstica y terapéutica de la hemofilia, así como la implementación de nuevos programas de rehabilitación / apoyo psicológico, ha sufrido un cambio radical en los últimos años. El diagnóstico de la enfermedad hemofílica ha evolucionado de forma significativa, a través de *nuevas técnicas moleculares*. Las técnicas de secuenciación masiva se han incorporado al algoritmo diagnóstico, de tal modo que el diagnóstico genético molecular de la hemofilia constituye una parte integrante y fundamental en la evaluación de la hemofilia. Así, la búsqueda de la variante genética causante debería realizarse en todos los pacientes hemofílicos y en portadoras.

Los avances terapéuticos en hemofilia A y B son extraordinarios. A los concentrados de factor de origen plasmático o recombinante estándar, se añaden productos de origen recombinante de semivida extendida (EHL). Mediante técnicas de pegilación, fusión de albúmina o fusión con la fracción Fc de IgG se ha logrado una prolongación de la vida media

del factor VIII o del factor IX, reduciendo la cantidad anual de infusiones necesarias para la profilaxis. Por otro lado, disponemos del anticuerpo monoclonal biespecífico (emicizumab) con el objetivo de reducir la carga actual de la administración intravenosa de concentrados de factor VIII; y dos terapias génicas aprobadas por la EMA (etranacogene dezaparvovec en hemofilia B y valoctocogén roxaparvovec en hemofilia A). Ambas terapias están siendo evaluadas por la AEMPS, en el momento de realizar esta guía. Además, debemos destacar otras estrategias terapéuticas muy atractivas en desarrollo: 1) tratamiento sustitutivo con un FVIII modificado mediante tres grandes cambios, efanesoctocog Alfa, que amplía su vida media lo que permite su administración semanal; 2) terapias novedosas sin factor para reequilibrar la hemostasia: pequeño inhibidor del RNA que anula la producción de antitrombina (fitusiran) y diferentes moléculas anti-TPFI (concizumab, marstacimab).

Tenemos una nueva definición de profilaxis de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) motivada por la aparición de factores de vida media extendida y de terapias sustitutivas y la consideración de medidas de resultados funcionales y sociales. La FMH indica *“profilaxis es la administración de agente(s) hemostático(s) para prevenir el sangrado y, al mismo tiempo, permitir al paciente llevar una vida activa con una calidad de vida equiparable a la de sujetos sin hemofilia”*. Para llegar al objetivo marcado por la FMH debemos personalizar las pautas de profilaxis basándonos en cinco pilares: 1) fenotipo hemorrágico; 2) estado articular; 3) actividad física; 4) adherencia; 5) farmacocinética.

La implementación de la profilaxis extendida guiada por la farmacocinética y adaptada al fenotipo hemorrágico, estado articular y nivel de actividad física del paciente es prioritario. Además, asegurar la adhesión al tratamiento, la realización de intervenciones quirúrgicas o invasivas en centros con experiencia y el tratamiento rehabilitador constituye una prioridad para nuestro sistema sanitario y una de las preocupaciones sociales más importantes en hemofilia. Con este objetivo, orientado a satisfacer las necesidades y expectativas de médicos y pacientes con hemofilia, comienza la elaboración de esta guía, que establece de forma clara y precisa la continuidad asistencial, y define la práctica clínica hacia la mejor evidencia científica disponible en cada caso.

De manera ideal, un centro que trate a pacientes hemofílicos debiera contar con un equipo multidisciplinario que incluyera un especialista para cada aspecto de la atención.

Pretendemos, entre otras cosas, optimizar los recursos para la realización de un diagnóstico molecular en centros de nuestra Comunidad, realizar las intervenciones quirúrgico-invasivas, potenciar el acceso a la rehabilitación y a la atención psicosocial. Además, es objetivo de este consenso el adaptar las recomendaciones de la FMH y la SETH a nuestra comunidad.

La Guía obedece, pues, al interés por dotar a los profesionales de un instrumento práctico que les permita analizar su realidad asistencial de manera homogénea, en orden a promover la incorporación de mejoras en el desarrollo de los diferentes procesos asistenciales en los que participan. Pretendemos, *optimizar los recursos* diagnósticos / terapéuticos que existen en nuestra comunidad para ofrecer una atención homogénea del paciente hemofílico. Estamos convencidos, que el desarrollo y consolidación de este proyecto beneficia al paciente hemofílico.

El Grupo desea agradecer las subvenciones a la investigación de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1650/A/17, GRS 2147/A/2020 y GRS 2493/A/22) que han permitido la caracterización clínico-molecular de las coagulopatías hemorrágicas hereditarias en Castilla y León.

Grupo de Trombosis y Hemostasia de la Sociedad Castellano Leonesa de Hematología y Hemoterapia

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A y B son enfermedades hemorrágicas ligadas al cromosoma X, que se caracterizan por un defecto cuantitativo del factor VIII y factor IX de la coagulación, respectivamente. La hemofilia A afecta a 1 por cada 5000 hombres. La hemofilia B afecta a 1 por cada 30.000 hombres. Tanto para la hemofilia A como B, el 30 % de los casos son esporádicos.

Se trata de una enfermedad hematológica que sin el debido tratamiento llega a ser también una enfermedad ortopédica:

- Sangrados espontáneos y por mínimos traumas.
- Principalmente en las articulaciones (sangrado de la membrana sinovial).
- Sangrados repetidos, que en conjunto conducen a la artropatía.
- Artropatía, es la complicación más importante que afecta seriamente la calidad de vida.

La hemartrosis es la manifestación clínica más frecuente en la hemofilia grave y puede presentarse en cualquier articulación.

El tratamiento clásico de la hemofilia consiste en reemplazar, con un factor de la coagulación exógeno, la deficiencia del paciente, con el fin de prevenir o solventar un episodio de sangrado agudo. Se utilizan los factores plasmáticos, que se derivan de plasma humano, y los factores recombinantes, que se obtienen a partir de células de mamífero por técnicas de ingeniería genética. A los concentrados de factor de origen plasmático o recombinante estándar, se añaden productos de origen recombinante de semivida extendida (EHL). Mediante técnicas de pegilación, fusión de albúmina o fusión con la fracción Fc de IgG se ha logrado una prolongación de la vida media del factor VIII o del factor IX,

reduciendo la cantidad anual de infusiones necesarias para la profilaxis. Además, disponemos del anticuerpo monoclonal biespecífico y subcutáneo (emicizumab) aprobado para cualquier grupo de edad tanto en a) hemofilia A con inhibidores del factor VIII y b) hemofilia A sin inhibidor con enfermedad grave o moderada.

Existen dos tipos de tratamiento en hemofilia: a) a demanda, cuando se administra tras la aparición de un episodio hemorrágico (generalmente reservado para las formas leves de la enfermedad; b) en profilaxis, se administra el tratamiento hemostático de manera preventiva. Se define la profilaxis como la administración regular de productos terapéuticos (ya sean concentrados de factor deficitario o tratamientos sustitutivos) con el objetivo de mantener la hemostasia, prevenir el sangrado (especialmente a nivel articular) y permitir que el paciente con hemofilia lleve una vida sana, activa y con una calidad de vida similar a la de la población sin hemofilia.

Junto con la profilaxis, el paciente hemofílico necesita un seguimiento y tratamiento por un equipo multidisciplinar (cirujano ortopédico, odontólogo, rehabilitador, fisioterapeuta, trabajador social, psicólogo) para garantizar que el paciente lleve una vida normal.

La complicación más grave actualmente del tratamiento y de la hemofilia en general es el desarrollo de inhibidores. Su incidencia se estima en un 20-30 % (en hemofilia A grave) y es mayor que en hemofilia B grave. Los aspectos diferenciales entre hemofilia A y B quedan resumidos en la *tabla 1*.

TABLA 1. Diferencias entre hemofilia A y hemofilia B

Característica	Hemofilia A	Hemofilia B
Prevalencia	1 en 5 000 varones	1 en 30 000 varones
Tipo de herencia	Recesiva ligada a X	Recesiva ligada a X
Características moleculares		
Función hemostática	Cofactor	Enzima
Tamaño / Estructura	280 kDa (180 kb/26 exones)	55 kDa (34 kb/8 exones)
Vida media	12-14 horas	18-24 horas
Concentración en plasma	0.1-0.25 mg/mL	3-5 mg/mL
Variantes genéticas	Nulas en > 80 % de HA grave	Missense en > 60 % de HB grave
CRM+	≈5	≈55
Desarrollo de inhibidor		
Riesgo (grave / no grave)	30-40 % / 5-10 %	4-5 % / ≈0 %
Complicaciones	Hemorragia	Hipersensibilidad (> 60 %), hemorragia, síndrome nefrótico
Éxito de erradicación	60-70 %	20-30 %

1. DIAGNÓSTICO DE LA HEMOFILIA A Y B

Varón con clínica hemorrágica y/o antecedentes familiares que presenta un TTPa alargado será nuestra sospecha diagnóstica.

1.1. Diagnóstico fenotípico

En función de los resultados de la actividad coagulante de los factores VIII y IX, la hemofilia se clasifica en:

- **Grave:** nivel de FVIII:C o FIX:C $< 0,01$ UI/mL (< 1 % de valores normales).
- **Moderada:** nivel de FVIII:C o FIX:C de $0,01$ a $0,05$ UI/mL ($1-5$ % de valores normales).
- **Leve: nivel de FVIII:** C o FIX:C de $0,06$ a $0,4$ UI/mL ($>5- <40$ % de valores normales).

Métodos para la medida del FVIII / FIX:

- Medida del FVIII:C y FIX:C por método de coagulación en un tiempo. 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.
- Método cromogénico para la determinación de la actividad del FVIII (FVIII:Cr) se basa en el hecho de que, en presencia de fosfolípidos,

el FX es activado por el FIXa. Esta activación está potenciada por el 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 FXa generado hidroliza un sustrato cromogénico que libera un grupo cromogénico sintético como la paranitroanilina (pNa). La cantidad de FXa generado y, en consecuencia, el color, es proporcional a la actividad del FVIII en la muestra. Necesita también, una curva de calibración. Para el diagnóstico de hemofilia A se debe usar tanto el FVIII: C como el FVIII: Cr, aunque uno de ellos esté dentro de límites normales. Existen casos de hemofilia no grave con resultados discrepantes en pacientes con ciertas variantes del gen del FVIII entre los resultados de FVIII: C y FVIII: Cr. Los métodos cromogénicos para valorar la actividad del FIX: C no han sido formalmente estandarizados y no se utilizan en la mayoría de los laboratorios.

- Determinación de los antígenos del FVIII y el FIX. La ausencia de niveles detectables de proteína (CRM -vo) se asocia en general con manifestaciones hemorrágicas graves y se relaciona con una mutación genética que puede predecir un alto riesgo de desarrollar inhibidores, mientras que un CRM +vo se encuentra en general en casos de hemofilia leve.

1.2. Diagnóstico molecular

El gen del factor VIII se localiza en el brazo largo del cromosoma X y comprende 186 kb. 26 exones y 25 intrones. Se han identificado un gran número de mutaciones diferentes en el gen del factor VIII responsables de la hemofilia A. La alteración genética más frecuente en la hemofilia A grave (40 % de los casos) es la inversión cromosómica entre la región homóloga en el intron 22 y una de las copias extragénicas del gen FVIIIa. Producto de esta recombinación homóloga, se produce la traslocación de los exones 1 al 22 a la región cercana al telómero en forma invertida, lo que da origen a una ausencia completa de expresión del factor VIII. La segunda alteración genética más frecuente en hemofilia A grave es la inversión del intrón 1 (1-5 % de todos los casos de hemofilia A grave). Deleciones, inserciones, así como mutaciones puntuales de sentido erróneo son responsables de las alteraciones en hemofilia A grave. Mutaciones

sin sentido, en cambio, se han descrito en pacientes con hemofilia A moderada y leve.

El gen del factor IX se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq27.1) mide 38 kb y contiene 8 exones. La mayoría de las mutaciones deletéreas en el gen del factor IX son mutaciones puntuales de sentido erróneo o sin sentido. Pequeñas deleciones (7 %), grandes deleciones (3 %) e inserciones (2 %) son mutaciones responsables de hemofilia B que aparecen con menor frecuencia que las mutaciones puntuales.

El diagnóstico genético molecular de la hemofilia constituye una parte integrante y fundamental en la evaluación de la hemofilia. Así, la búsqueda de la mutación causante debería realizarse en todos los pacientes hemofílicos.

El análisis molecular de la hemofilia ayudaría a (a) confirmar el diagnóstico de hemofilia; (b) diferenciar la hemofilia de aquellos casos con enfermedad de von Willebrand 2N; (c) predecir la gravedad de la hemofilia; (d) estimar el riesgo de desarrollar inhibidores frente al factor VIII o factor IX; y (e) realizar un correcto abordaje diagnóstico para el estudio de mujeres posibles portadoras de hemofilia. El aumento de solicitudes para realizar consejo genético en posibles portadoras en países desarrollados refleja el interés en realizar dicho estudio.

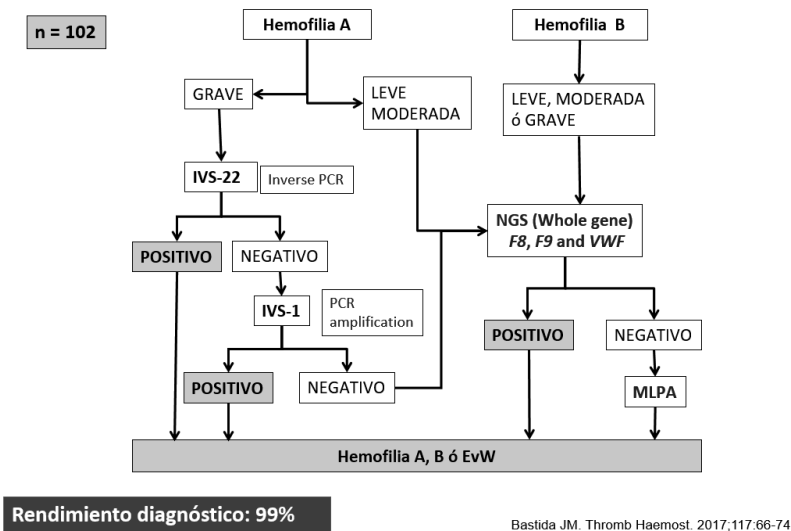
Recientemente, se han publicado varias revisiones de la metodología para llevar a cabo el estudio genético-molecular de la hemofilia (ver *Figura 1*). En general, en pacientes con hemofilia A grave se debería buscar, inicialmente, IVS22 e IVS1 por técnicas de PCR. En aquellos pacientes para los cuales la IVS22 e IVS1 fuera negativo, el siguiente paso sería la secuenciación del gen del factor VIII. Para pacientes con hemofilia A moderada-grave y hemofilia B el diagnóstico molecular directo se fundamenta en la secuenciación directa del factor 8 o factor 9 desde un inicio. Las regiones principales de estudio incluyen los exones, las zonas intrónicas flanqueantes y las regiones implicadas en la regulación de la expresión. Se utilizan paneles de NGS que exploran en un solo experimento el gen del F8, F9 y, conviene utilizar, el gen del FvW que permite diferenciar hemofilia A del subtipo 2N de EvW. En caso de resultado negativo en pacientes con alta sospecha deben secuenciarse regiones intrónicas profundas o aplicación de MLPA (Multiplex Ligation dependent Probe Amplification) que es un método de PCR múltiple que permite detectar variaciones en número de copia.

Se recomienda que las variantes se describan utilizando la nomenclatura de la Sociedad de Variación del Genoma Humano (HGVS) y se clasifiquen según las pautas del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG).

El informe genético molecular debe contener cuatro tipos de información: a) información general y demográfica; nombre del paciente, fecha de nacimiento, médico que realizó la solicitud, fecha de recolección de la muestra, diagnóstico, nivel de factor inicial y pedigrí familiar; b) descripción de la técnica: descripción de los ensayos realizados, referencias a la literatura (si corresponde), limitaciones de la prueba y la referencia del genoma secuencia utilizada para el análisis; c) resultados: que incluyen variantes de ADN detectadas y expresadas según nomenclatura de la HGVS y el ACMG; d) interpretación de los resultados: en un formato útil para el médico solicitante, incluyendo las implicaciones de los resultados para los pacientes y sus familiares.

En nuestra región, el estudio genético-molecular de la hemofilia puede realizarse en la Unidad de Trombosis Hemostasia del Hospital Universitario de Salamanca. Se precisa de una muestra de 10 cc de EDTA previo consentimiento informado de la prueba.

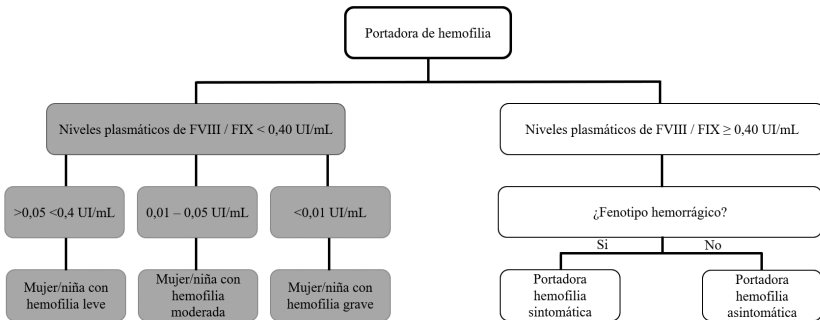
FIGURA 1. Algoritmo en el diagnóstico molecular de la hemofilia



2. DIAGNÓSTICO DE PORTADORA

Mujer con una variante genética patogénica de hemofilia. La mayor tendencia al sangrado en portadoras de hemofilia propició la creación por la ISTH (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia) de una nueva nomenclatura de portadora. De acuerdo a este consenso se identifican cinco tipos clínicos de portadora de hemofilia (*Figura 2*).

FIGURA 2. Clasificación ISTH de portadora de hemofilia



Recomendamos:

- *La realización del estudio genético-molecular en personas con hemofilia.*
- *La realización del estudio genético-molecular en potenciales portadoras de hemofilia y su clasificación según las directrices ISTH.*

3. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento en el paciente hemofílico son prevenir y tratar los episodios hemorrágicos con un agente hemostático eficaz.

Disponemos de dos tipos de tratamiento:

- Terapia de reemplazo: mediante la administración del factor de coagulación deficitario específico (F VIII en la Hemofilia A y F IX en la Hemofilia B).
- Otros agentes hemostáticos: entre los que están Emicizumab, agentes bypass, análogos de la vasopresina y antifibrinolíticos.

El régimen de tratamiento de la Hemofilia A y B puede ser de dos tipos: “A demanda” y “Profilaxis” (*Tabla 2*).

Alrededor de un 70-80 % de los episodios hemorrágicos se producen en las articulaciones y la artropatía crónica invalidante es la principal complicación de un tratamiento mal planificado. La prevención de las hemartrosis repetidas utilizando un régimen de profilaxis tiene como consecuencia un normal desarrollo muscularto-articular de los pacientes, aspecto fundamental en la calidad de vida de estos pacientes.

Tabla 2. Régimen de tratamiento con factores de la coagulación

Régimen de tratamiento		Definición
Tratamiento a demanda (durante los episodios de sangrado)		Tratamiento que se administra en caso de hemorragia clínicamente evidente.
Profilaxis continua	Profilaxis primaria	Tratamiento regular y continuo que comienza a administrarse en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada mediante examen físico y/o prueba de imagen y antes de la segunda hemorragia articular y antes de los 3 años de edad.
	Profilaxis secundaria	Tratamiento regular y continuo que comienza a administrarse después de 2 o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de enfermedad articular; generalmente a los 3 años de edad o después.
	Profilaxis terciaria	Tratamiento regular y continuo que comienza a administrarse después de la aparición de enfermedad articular documentada. La profilaxis terciaria generalmente se refiere a la profilaxis iniciada en la edad adulta.
Profilaxis intermitente o periódica		Tratamiento que se administra durante periodos no superiores a 45 semanas por año.

Tabla 3. Gravedad de las hemorragias en hemofilia según localización

Graves	Riesgo vital
Articulaciones (hemartrosis)	Intracraneal
Músculos, sobre todo de paquetes profundos (ilio-ptoas, pantorrilla, antebrazo) / tejidos blandos	Cuello/garganta
Mucosas (oral, encías, nariz, tracto urinario)	Gastrointestinal
	Traumatismo grave

TABLA 4. Frecuencia aproximada de sangrado en diferentes localizaciones

Localización	Frecuencia (%)
Hemartrosis (frecuentes: rodillas, codos y tobillos; menos frecuente: hombros, muñecas y caderas)	70-80
Músculo	10-20
Otros sangrados mayores	5-10
Sistema Nervioso Central	< 5

Los episodios hemorrágicos deben ser tratados con la mayor precocidad posible para evitar lesiones degenerativas articulares posteriores. De modo ideal se debe tratar durante las primeras 2 horas tras inicio del sangrado; por ello, es siempre recomendable, que los pacientes sean capaces de autoadministrarse su tratamiento a domicilio. Los pacientes suelen reconocer precozmente una serie de síntomas característicos (sensación de hormigueo) que preceden al hemartros y que se conocen como aura. El aura es el momento en que debe administrarse tratamiento con concentrado de factor si ello es posible.

El tratamiento domiciliario es de elección al permitir tratar los episodios hemorrágicos del modo más precoz posible y aportar calidad de vida al paciente en el ámbito académico, laboral o de ocio. Debe formarse a los padres de los niños hemofílicos y posteriormente a los propios pacientes lo antes posible en el reconocimiento de los episodios hemorrágicos y en la autoadministración del tratamiento para aumentar su autonomía.

La autoadministración de factor debe ser planificada y supervisada por el equipo médico, y, debe de formarse al paciente o a sus cuidadores en la realización de algún tipo de registro en el que figuren los posibles episodios hemorrágicos, la fecha de los mismos, la dosis de factor administrada, el número de lote del concentrado infundido y los posibles efectos secundarios o complicaciones. No deben tratarse a domicilio los episodios hemorrágicos graves si bien el paciente puede, si le es posible, ante los primeros síntomas administrarse una dosis de factor antes de acudir al hospital para reducir las consecuencias de la misma.

Debe tratarse de identificar la localización del episodio hemorrágico (en caso de que ésta no sea clínicamente evidente). En caso de duda

siempre administrar tratamiento y en localizaciones potencialmente mortales o con posibilidad de graves secuelas debe tratarse con la sospecha clínica aun antes de llegarse a una confirmación diagnóstica de la hemorragia o de completarse la valoración diagnóstica considerada indicada.

El adecuado manejo y cuidado de las venas es fundamental. Se recomienda el empleo de agujas tipo “palomilla” calibre 23G y 25G, así como de las venas periféricas frente a los dispositivos de acceso venoso central, siempre que sea posible. En niños pequeños las infusiones se las administran los padres y/o cuidadores, y, los niños con hemofilia aprenden autoinfundirse al final de la niñez y principios de la adolescencia siendo capaces de infundirse por lo menos parte de las veces cuando alcanzan los 12 años.

El tratamiento profiláctico (profilaxis primaria) es el tratamiento de elección en los pacientes con hemofilia A o B que presentan un fenotipo hemorrágico grave, sin tener en cuenta el nivel basal de factor y debe mantenerse preferiblemente durante toda la vida del paciente.

El objetivo de la profilaxis es mantener niveles mínimos de FVIII/FIX de, al menos, un 3-5 % (3-5 UI/DL) o el nivel mínimo de factor deficitario que permita prevenir hemorragias y que a la vez permita al paciente con hemofilia llevar una vida activa y lograr una calidad de vida comparable a la de las personas sin hemofilia.

Recomendamos:

- *Régimen de tratamiento de profilaxis para todos los pacientes con fenotipo hemorrágico grave.*
- *El tratamiento precoz de los episodios hemorrágicos, idealmente antes de las 2 horas desde la aparición de los síntomas o de la hemorragia clínicamente evidente.*
- *La administración de concentrados de factor debe llevarse a cabo siempre que sea posible a través de venas periféricas empleando agujas tipo “palomilla” calibre 23G-25G. Los dispositivos de acceso venoso central deben implantarse siempre que el empleo de venas periféricas sea muy difícil.*
- *El tratamiento domiciliario debe ser planificado y controlado por el equipo médico y debe excluir aquellos episodios hemorrágicos graves.*

4. SELECCIÓN DE PRODUCTOS TERAPÉUTICOS EN HEMOFILIA

El tratamiento de la hemofilia ha experimentado una gran evolución en los últimos años y en la actualidad existen diferentes tipos de agentes hemostáticos y terapias de coagulación disponibles para el tratamiento de la hemofilia.

TABLA 5. Agentes hemostáticos disponibles para los distintos tipos de hemofilia

Agentes hemostáticos	Tipo de hemofilia
Concentrados factor coagulación (CFC)	Terapia de reemplazo: Hemofilia A y B
Emicizumab	Terapia de sustitución Hemofilia A c/s inhibidor
Agentes bypass	Hemofilia A y B con inhibidor
Desmopresina (DDAVP)	Hemofilia A leve y moderada
Antifibrinolíticos	Adyuvante sangrado mucoso: Hemofilia A y B

TABLA 6. Concentrados de Factor VIII utilizados para el tratamiento de la Hemofilia A disponibles en España

Producto [®]	Farmacéutica	Indicaciones	Posología en profilaxis
<i>Factor VIII plasmático sin FvW</i>			
Beriate [®]	CSL Behring	Hemofilia A	2 a 3 días
Haemoctin [®]	Biotest Pharma	Hemofilia A	2 a 3 días
Octanate [®]	Octapharma	Hemofilia A	2 a 3 días
<i>Factor VIII plasmático con FvW</i>			
Haemate P [®]	CSL Behring	EvW** y HA	2 a 3 días
Fanhdi [®]	Grifols	EvW **y HA	2 a 3 días
Wilate [®]	Octapharma	EvW** y HA	2 a 3 días
<i>F VIII recombinantes</i>			
Kogenate [®]	Bayer	Hemofilia A	2 a 3 días
Advate [®]	Takeda	Hemofilia A	2 a 3 días
Kovaltry [®]	Bayer	Hemofilia A	2 a 3 días
Refacto AF [®]	Pfizer	Hemofilia A	2 a 3 días
Nuwiq [®]	Octapharma	Hemofilia A	2 a 3 días
NovoEight [®]	Novo Nordisk	Hemofilia A	2 a 3 días
Afstyla ^{®*}	CSL Behring	Hemofilia A	2 a 3 días
Elocta ^{®*}	Sobi	Hemofilia A	3 a 5 días
Adynovi ^{®*}	Baxalta	Hemofilia A	3 a 4 días
Jivi ^{®*}	Bayer	Hemofilia A	3 a 7 días
Esperoct ^{®*}	Novo Nordisk	Hemofilia A	4 días

* Contienen modificaciones estructurales y farmacocinéticas que permitirían definirlos como “fármacos de vida media extendida”.

** EvW: Enfermedad de von Willebrand.

Tratamiento a demanda: cálculo de dosis: Peso del paciente en Kg x el nivel de F VIII deseado en UI/dl o (%) x 0.5 (se recomienda consultar la ficha técnica autorizada).

Tabla 7. Concentrados de factor IX utilizados para el tratamiento de la hemofilia B disponibles en España

Producto [®]	Farmacéutica	Posología en profilaxis
<i>F IX plasmático</i>		
Factor IX Grifols [®]	Grifols	3 a 4 días
Novix [®]	Grifols	3 a 4 días
Inmunine [®]	Baxalta	3 a 4 días
Octanine [®]	Octapharma	3 a 4 días
Betafact [®]	LFb Biomedicaments	3 a 4 días
<i>Factor IX recombinante de vida media estándar (rFIX SHL)</i>		
Benefix [®]	Pfizer	3 a 4 días
Rixubis [®]	Baxalta	3 a 4 días
<i>Factor IX recombinante de vida media prolongada</i>		
Alprolix [®]	Sobi	7 a 10 días
Idelvion [®]	CSL Behring	7 a 14 días 21 días en mayores de 18 años
Refixia [®]	Novo Nordisk	7 días

Tratamiento a demanda: cálculo de dosis: Peso del paciente en Kg x el nivel de F IX deseado en UI/dl o (%) (Se recomienda consultar la ficha técnica autorizada).

Se recomienda la utilización de CFC para la profilaxis y tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A y B, sin que exista preferencia entre CFC plasmáticos o recombinantes.

Se recomienda realizar profilaxis personalizada basada en parámetros farmacocinéticos.

La utilización de CFC de vida media prolongada permite un mayor intervalo entre dosis, pero también un nivel valle más alto del factor deficitario mejorando la calidad de vida de las personas con hemofilia.

- Agentes bypass

Indicados para profilaxis y tratamiento del sangrado agudo o necesidad de cirugía en pacientes con hemofilia A y B con inhibidor.

En pacientes con Hemofilia B con antecedentes de reacción anafiláctica a CFC de FIX se debe utilizar rFVIIa.

Para el tratamiento del sangrado en pacientes en profilaxis con emicizumab se utiliza rFVIIa.

La desmopresina está indicada en pacientes con hemofilia A leve o moderada y en mujeres portadoras de hemofilia A.

La desmopresina no debe utilizarse en niños menores de 2 años.

El ácido tranexámico está indicado como tratamiento complementario en hemorragias mucosas (epistaxis, menorragia, sangrado post extracción dental) en pacientes con hemofilia A y B y en pacientes con Enfermedad de von Willebrand que respondan a este tratamiento.

TABLA 8. Agentes bypass

Producto®	Farmacéutica	Principio activo	Posología
NovoSeven®	Novo Nordisk	rFVIIa	90 µg/kg iv –seguir cada 2-4 horas hasta hemostasia efectiva.
Feiba®	Takeda	CCPa (factores II, VIIa, IX y X)	50-100 UI/kg (máximo 200 UI/día).

Otros agentes hemostáticos: análogos de la vasopresina y antifibrinolíticos:

Tabla 9. Otros agentes hemostáticos

Producto®	Farmacéutica	Principio activo	Posología
<i>Análogos de vasopresina (indicados en Hemofilia A) : Desmopresina</i>			
Minurín® (4 µg/ml) sol. inyectable	Ferring	Desmopresina	0.3 µg/kg peso diluidos 50-100 ml de SSF a pasar en 20-30 min. Si sangrado repetir máximo 3 veces cada 6-12 h.
Octostim® 1.5 mg/ml sol. pulverización nasal	Ferring	Desmopresina	– Niños y adultos <50 kg: 1 pulsación 150µg. – Adultos 1 pulsación cada orificio nasal (total 300 µg). – Si sangrado repetir a las 12 h y continuar cada 24 h máximo 3 días.
<i>Antifibrinolíticos</i>			
Amchafibrin® 500 mg sol inyectable	Meda Pharma	Ácido tranexámico	10 mg/kg 3 veces al día.
Amchafibrin® 500 mg comprimidos	Meda Pharma	Ácido tranexámico	25 mg/kg 3 veces al día.
Ácido tranexámico zentiva® 500 mgr comprimidos	Zentiva K.S.	Ácido tranexámico	25 mg/kg 3 veces al día.

- Terapia de sustitución

Terapia de sustitución es utilizar un agente hemostático que sustituye el factor deficitario.

La única disponible es Emicizumab (Hemlibra®) de la farmacéutica Roche, de administración subcutánea.

TABLA 10. EMICIZUMAB

Indicación	Posología
• Hemofilia A con inhibidor	– dosis de carga: 3 mg/kg/semana x 4 semanas
• Hemofilia A sin inhibidor grave o moderada con fenotipo hemorrágico	– dosis de mantenimiento: <ul style="list-style-type: none"> • 1.5 mg/kg/semana • 3 mg/kg/cada 2 semanas • 6 mg/kg/cada 4 semanas

5. PROFILAXIS

Se define profilaxis en hemofilia como la administración regular de productos terapéuticos: concentrados de factor deficitario o tratamientos sin factor de reemplazo (Emicizumab).

La finalidad de la profilaxis es prevenir el sangrado (sobre todo a nivel articular) y permitir que el paciente con hemofilia lleve una vida sana, activa y con una calidad de vida similar al paciente sin hemofilia.

La profilaxis está indicada en todo paciente con hemofilia A o B independiente del nivel basal de factor, que presente un fenotipo hemorrágico grave y debe de ser individualizada adaptándose a las necesidades de cada paciente, y, la recomendación actual es conseguir un nivel valle al menos 3-5 %.

No está del todo definido el momento de inicio de la profilaxis ni cuando terminarlo. Se debería iniciar la profilaxis antes de la primera hemartros y mantenerlo mientras se pueda, durante toda la vida, ya que los riesgos de las hemorragias nunca desaparecen.

Si un paciente presenta hemorragias intercurrentes se debe intensificar el régimen de profilaxis aumentando sus niveles valle. El tratamiento de profilaxis debe de ser individualizado, basado en parámetros de farmacocinética.

Es necesaria una pauta de vigilancia de aparición de inhibidores en niños tras el inicio de la profilaxis.

Se puede realizar profilaxis con Emicizumab en niños con malos accesos venosos evitando la colocación de un acceso venoso central, se debate actualmente la necesidad y como realizar la tolerancia al factor VIII en estos niños.

Tabla 11. Tipo de profilaxis según el momento del inicio

Tipo	Definición
Profilaxis primaria	Profilaxis continua periódica iniciada en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada mediante examen físico y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y de los 3 años
Profilaxis secundaria	Profilaxis continua 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.

Tabla 12. Regímenes de profilaxis según la intensidad

Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B
Dosis altas	25-40 UI/kg cada 48 h	40-60 UI /kg
Dosis intermedias	15-25 UI/kg 3 días por semana	20-40 UI/kg 2 veces por semana
Dosis bajas incremento paulatino de la intensidad de la dosis según necesidad	10-15 UI/kg 2-3 días por semana	10-15 UI/kg 2 días por semana

Las dosis en UI/kg y la frecuencia de administración referidas son las utilizadas cuando realizamos la profilaxis con concentrados de factor de vida media estándar (SHL).

Se recomienda revisar la ficha técnica de cada producto específico si se utilizan concentrados de factor deficitario de vida media extendida (EHL) o Emicizumab.

TABLA 13. Características generales de los productos utilizados para la profilaxis

	CFC vida media estándar (SHL)	CFC vida media extendida (EHL)	Emicizumab (solo hemofilia A)
Vía de administración	Endovenosa	Endovenosa	Subcutánea
Periodicidad de la administración	– F VIII: 3-4 veces/semana – F IX: 2-3 veces / semana	– F VIII: 2 veces /semana y en casos seleccionados cada 5-7 días. – F IX: cada 7-14 o 21 días.	Semanal, cada 2 semanas, cada 4 semanas
Momento de la administración	Preferiblemente a primera hora de la mañana.	No es necesario a primera hora de la mañana.	Indiferente

Las personas con hemofilia dependen de sus venas como garantía de vida; por ello conviene tenerlas en buen estado, lo que se consigue haciendo que la profilaxis comience de modo centrípeto desde las venas de las manos. En la mayoría de los casos se consigue que la infusión se realice en la misma vena y lugar, lo que da como resultado la formación de una especie de callosidad, que haya perdido gran parte de la sensibilidad, y que marque el lugar exacto por el que se deben practicar las infusiones. Este proceso se conoce como “efecto túnel o tunelización venosa”.

Recomendamos:

- *Todo paciente con Hemofilia A o B y fenotipo hemorrágico grave debe de recibir profilaxis.*
- *Idealmente el momento del inicio de la profilaxis es antes de la primera hemartros y debe de continuar; mientras se pueda, durante toda la vida, ya que los riesgos de las hemorragias nunca desaparecen.*
- *Es posible interrumpir la profilaxis en pacientes que hayan completado su desarrollo musculo-esquelético, siempre y cuando el perfil hemorrágico sea escaso.*

- *Dado los claros beneficios del tratamiento profiláctico es fundamental garantizar el cumplimiento terapéutico. Son los padres o tutores los que deben estar totalmente concienciados y sean los encargados de la infusión. A partir de los 10-12 años deben ser los propios enfermos los encargados de la infusión. El autotratamiento domiciliario mejora la calidad de vida. En aquellas épocas de la vida, como la adolescencia, donde el cumplimiento terapéutico puede disminuir, recomendamos atención psicosocial.*
- *Durante la profilaxis deben cumplimentarse registros escritos o electrónicos, fecha y hora de tratamiento, unidades infundidas y el número de lote del producto infundido.*
- *El tratamiento profiláctico (profilaxis primaria) debe instaurarse con el objetivo de mantener unos niveles mínimos 3-5 %.*

6. TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS AGUDOS

La complicación más frecuente del paciente con hemofilia es el sangrado agudo. Las hemorragias más frecuentes son las que afectan al sistema musculoesquelético y, de manera predominante, hemorragias intraarticulares en grandes articulaciones sinoviales, es decir, tobillos, rodillas y codos. También son comunes las hemorragias en músculos y mucosas (hemorragia gastrointestinal, genitourinaria), y menos comunes, en otros tejidos blandos como el cerebro y órganos internos. Sin tratamiento adecuado, dichas hemorragias internas pueden dar lugar a complicaciones graves e incluso poner en peligro la vida.

El principal tratamiento para los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave o moderada, es el tratamiento con concentrados de factor deficitario (CFC) FVIII o FIX, mientras que los que presentan hemofilia A leve, pueden ser tratados con DDAVP (1-deamino-8-D-arginina-vasopresina) salvo en casos de hemorragia grave o cirugía mayor (se debe de conocer el índice de respuesta del paciente a DDAVP antes de su utilización).

El Emicizumab no está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos. Los pacientes con hemofilia A en profilaxis con Emicizumab que presentan un sangrado agudo debe de tratarse con F VIII si no tienen inhibidor y con agentes bypass (rFVIIa de elección y CCPa de segunda opción) si tienen inhibidor.

En episodios hemorrágicos graves o con anterioridad a exploraciones invasivas o cirugías en pacientes con hepatopatías avanzadas (Ej. cirrosis por VHC), puede ser necesario corregir déficits hemostáticos

adicionales adquiridos con otros productos: productos plasmáticos, concentrados de plaquetas. En estos pacientes y en caso de trombocitopenia se puede considerar la posibilidad de utilizar análogos del receptor de la trombopoyetina.

El objetivo del tratamiento de las hemorragias específicas no solamente es detener la hemorragia, sino también prevenir su recurrencia, limitar las complicaciones y restaurar la función del tejido u órgano a su estado previo a la hemorragia.

De forma general el Cálculo del tratamiento sustitutivo se realiza de la siguiente manera:

- Dosis F VIII en UI: peso del paciente (Kg) x nivel de F VIII deseado (UI/dl) x 0.5
- Dosis F IX en UI: peso del paciente (Kg) x nivel de F IX deseado (UI/dl)
- Dosis de rFVIIa: 90 µg/kg
- Dosis de CCPa: 50 UI/kg
- Dosis de DDAVP: 0,3 µg/kg

Las posologías específicas pueden variar con cada tipo de producto, se recomienda consultar la ficha técnica autorizada.

Se ajustará la dosis a cada situación clínica. La duración del tratamiento debe ser hasta el cese de la hemorragia.

En los niños pequeños debe considerarse que la vida media es más corta, por lo que las dosis deben administrarse más frecuentemente.

Es necesaria la monitorización y en ocasiones control con pruebas de imagen (ecografía o TC) para el tratamiento de las hemorragias graves y en caso de intervención quirúrgica.

Las hemartrosis constituyen la complicación más frecuente en los pacientes graves y moderados. La presencia de tensión intraarticular evidente, sobre todo si responde mal al factor en las primeras 24 horas o la sospecha de artritis séptica, aconseja la artrocentesis; para la realización de este procedimiento, los niveles de factor deben de mantenerse 30-50 UI/dl durante 48-72 horas y es imprescindible el control ecográfico.

TABLA 14. Tratamiento sustitutivo de los episodios hemorrágicos agudos

Localización de la hemorragia	Nivel de factor optimo (%)		Duración del tratamiento (días)
	Hemofilia A	Hemofilia B	
Articular	40-60	40-60	1-2
Muscular superficial sin compromiso neurovascular	40-60	40-60	2-3
Ilio-psoas, muscular profunda, compromiso neurovascular	Inicial 80-100/ Mantenimiento 30-60	Inicial 60-80/ Mantenimiento 30-60	Inicial 1-2, Mantenimiento 3-5
Hemorragia SNC	Inicial 80-100/ Mantenimiento 50	Inicial 50-80/ Mantenimiento 20-40	Inicial 1-3, Mantenimiento 8-21
Tracto digestivo	Inicial 80-100/ Mantenimiento 50	Inicial 60-80/ Mantenimiento 30	7-14
Mucosa oral	30-50	30-50	1-2
Epistaxis	30-50	30-50	1-2
Hematuria	30-50	30-50	1-2

La segunda hemorragia más frecuente son los hematomas musculares. Su clínica está en función de la localización e intensidad del sangrado. La recidiva es frecuente, sobre todo en el caso del músculo psoas-iliaco. La ecografía es la prueba de imagen más útil para el diagnóstico. En ciertas localizaciones, por aumento de presión en un compartimento (antebrazo, compartimento tibial anterior) puede evolucionar a un síndrome compartimental que puede exigir cirugía descompresiva de urgencia si la respuesta al tratamiento sustitutivo precoz no es clínicamente satisfactoria.

Los sangrados en el SNC suelen ser de origen traumático o en pacientes de edad avanzada como complicación de mal control de cifras

tensionales. La sospecha exige tratamiento inmediato y realización de prueba de imagen. En pacientes en tratamiento a demanda deberán mantener profilaxis durante al menos 3-6 meses

La hematuria leve no precisa inicialmente tratamiento con CFC, puede ceder con reposo e hidratación abundante. Si persiste hematuria macroscópica debe de tratarse con concentrado de factor. Están contraindicados los antifibrinolíticos y DDAVP (por el régimen de hidratación abundante). Si aparece dolor agudo descartar uropatía obstructiva por coágulos en la vía urinaria.

Recomendamos:

- *Tratamiento precoz de los episodios hemorrágicos agudos en el paciente hemofílico con concentrados de factor de coagulación deficitario.*
- *Ante la duda de si se trata de una hemorragia, se recomienda tratar.*

7. TRATAMIENTO DEL DOLOR

En la actualidad, desde la generalización de la profilaxis como tratamiento de elección, el dolor en los pacientes hemofílicos es una complicación menos frecuente debido a la menor incidencia de aparición de hemartros y artropatía hemofílica.

El control efectivo de las hemorragias con la terapia más adecuada para cada paciente es el medio óptimo para evitar el dolor.

Se recomienda el uso cauteloso de los analgésicos, no utilizar AINES y evitar siempre la vía intramuscular. El esquema de analgesia recomendado sería:

- Dolor leve/moderado: Paracetamol.
- Dolor crónico (artropatía):
 - Inhibidores de COX-2: Etoricoxib (Arcoxia®); Celecoxib (Celebrex®), contraindicados en pacientes con enfermedad arterial periférica; utilizarlos con especial precaución si el paciente tiene HTA, Hiperlipemia, DM o tabaquismo.
 - Metamizol
 - Tramadol
- Dolor agudo por hemartros o hematoma muscular:
 - Administración precoz de factor.
 - Reposo, hielo local, vendaje compresivo, elevación del miembro (RICE).
- Dolor postoperatorio: analgesia i.v. similar al resto de pacientes, con Morfina u otros opiáceos, pasando a la vía oral cuando sea

posible (Tramadol, Codeína, Hidrocodona...) en pauta descendente y cambiando a Paracetamol cuando el dolor disminuya.

- En niños con ansiedad, dolor o disconfort en el momento del acceso venoso se puede utilizar spray o crema anestésica. No utilizar Codeína en menores de 12 años.

Si el dolor no se controla valorar cirugía ortopédica o consulta en Unidad del Dolor.

Fisioterapia y Rehabilitación: programas de ejercicios adaptados.

Manejo integral: aspectos emocionales y psicológicos; la gestión del estrés y el apoyo psicológico pueden contribuir significativamente al bienestar general del paciente.

Recomendamos:

- *Evitar el uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con hemofilia. La vía intramuscular está contraindicada.*
- *El paracetamol (solo o en combinación con codeína), los inhibidores de la COX-2 y los opiáceos son los analgésicos recomendados en estos pacientes.*

8. EQUIPO DE CUIDADOS INTEGRALES

La forma óptima de asistencia a las personas con hemofilia es disponer de un equipo de cuidados multidisciplinar, correctamente organizado, y a su vez, sincronizado a nivel nacional e internacional con otros centros de tratamiento, implicados en el abordaje de esta patología. El objetivo es reunir la información adecuada que permita garantizar el acceso equitativo a los servicios, independientemente de las características socioeconómicas y culturales de cada región.

Por lo tanto, cualquier equipo de atención a pacientes hemofílicos, debería contar con profesionales con formación en este campo y ser capaz de garantizar los siguientes aspectos:

- Correcto diagnóstico e interpretación de pruebas de hemostasia.
- Consejo genético y diagnóstico prenatal.
- Prevención de los sangrados y de los daños articulares.
- Atención urgente de los episodios de hemorragia.
- Atención continuada y seguimiento de las complicaciones (desarrollo de inhibidor, patología articular, cirugías, gestación, infecciones).
- Manejo de las comorbilidades (físicas, psíquicas y sociales).
- Formación continua sobre el tratamiento y el autocuidado para las pacientes y las familias.

El cuidado de los pacientes hemofílicos aborda una amplia gama de ámbitos (médicos y psicosociales) y profesionales que hacen que el abordaje de esta patología tenga un claro carácter multidisciplinar. Los

centros de referencia para el cuidado de estos pacientes deberían, por tanto, incluir un equipo integrado por los siguientes miembros:

- Médicos hematólogos con formación y experiencia en el tratamiento de coagulopatías congénitas que sean el pivote central del cuidado del paciente hemofílico.
- Otros especialistas médicos con formación en aspectos específicos de la hemofilia: pediatras, cirujanos ortopédicos, rehabilitadores, ginecólogos/obstetras, especialistas en VIH, hepatólogos, odontólogos, genetistas.
- Enfermeras (idealmente con atención a domicilio).
- Fisioterapeutas.
- Técnicos de laboratorio.
- Psicólogos.
- Trabajadores sociales.

Aquellos centros que atiendan pacientes hemofílicos deben contar con recursos de laboratorio (ya sea en el propio centro o en un centro de referencia) que permitan realizar aquellos estudios necesarios para llevar a cabo dicha atención de modo ininterrumpido (niveles de factor, determinación de inhibidores). Asimismo, deben proporcionar asistencia continuada en todo momento a estos pacientes.

Es importante contar con guías de actuación a nivel clínico y de laboratorio que permitan que exista una correcta y fluida coordinación tanto entre los centros más periféricos y la unidad de referencia de hemofilia como entre distintos servicios dentro de un mismo hospital.

Recomendamos:

- *Los centros implicados en el tratamiento de los pacientes hemofílicos deben disponer o estar en conexión con unidades de referencia que proporcionen atención integrada por parte de un equipo multidisciplinar con conocimiento del manejo de las coagulopatías congénitas cuyo eje central sea un equipo de hematólogos.*
- *El laboratorio de hemostasia debe también proporcionar soporte diagnóstico de modo ininterrumpido al clínico.*
- *Es importante disponer de guías de manejo de estos pacientes que coordine la actuación de las unidades de referencia y de los centros periféricos.*

9. REVISIONES PERIÓDICAS

Deben llevarse a cabo revisiones periódicas programadas con una frecuencia no superior a un año, individualizando la frecuencia según las condiciones clínicas, terapéuticas (pacientes con profilaxis) y sociales de cada paciente.

Además, los pacientes deben ser revisados anticipadamente después de un episodio hemorrágico, tras el cambio de concentrado de factor y tras exposición intensiva a factor (p. ej. cirugía, episodio hemorrágico grave), en especial, aquellos casos genéticamente predispuestos al desarrollo de inhibidores, con objeto de hacer un cribado de dicha complicación.

Los aspectos más importantes que deben ser evaluados en estas revisiones periódicas por parte del correspondiente miembro del equipo multidisciplinar son los siguientes:

- Episodios hemorrágicos sufridos desde la última revisión y tratamiento administrado para el control de los mismos
- Exploración y valoración articular (escalas –HJHS, Gilbert, HEAD-US–, pruebas de imagen (si precisa).
- Cribado de inhibidores
- Identificar problemas en el tratamiento domiciliario
- Salud psicosocial

Recomendamos:

- *Revisiones periódicas programadas con una frecuencia no superior a un año, individualizando la frecuencia según las condiciones clínicas, terapéuticas (pacientes con profilaxis) y sociales de cada paciente.*

- *Deben hacerse revisiones adicionales tras un episodio hemorrágico, tras exposiciones intensivas a factor (p. ej. intervenciones quirúrgicas o episodios hemorrágicos graves) en hemofílicos leves (sobre todo si tienen alteraciones genéticas de riesgo de aparición de inhibidores) o en casos de cambio de concentrado de factor.*
- *Las revisiones deben incluir como aspectos fundamentales una revisión del estado articular, los episodios hemorrágicos sufridos y su tratamiento, un cribado de inhibidores y salud psicosocial.*
- *La monitorización periódica de la adherencia, eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico.*
- *La RMN debe considerarse la técnica radiológica de elección para la monitorización de la artropatía hemofílica por su elevada sensibilidad. La escala radiológica sólo es útil cuando aparece daño óseo.*

10. CIRUGÍA Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Una hemostasia adecuada es imprescindible para garantizar el éxito de un procedimiento quirúrgico. Habitualmente las cirugías se clasifican en mayor y menor en función del riesgo de sangrado periquirúrgico (*tabla 15*).

Los pacientes con hemofilia A y B deberían ser evaluados antes de un procedimiento quirúrgico tanto urgente como programado.

Se requiere monitorizar clínica y analíticamente el tratamiento hemostático de forma estrecha tanto durante la cirugía como en el posoperatorio, siendo necesario individualizarlo según: la edad, factores de riesgo del paciente y la respuesta previa al tratamiento.

TABLA 15. Clasificación de los procedimientos invasivos

Cirugía menor	Cirugía mayor
Inserción o retirada de catéter venoso central	Extracciones dentales múltiples
Marcapasos	Sinovectomía abierta
Desbridamiento de heridas	Artroplastia
Radiosinovectomía	Amputación extremidades
Herniorrafia	Fijación de fractura ósea
Extirpación de lipomas	Desbridamiento de infecciones óseas o musculares

Cirugía menor	Cirugía mayor
Hidrocele	Osteotomías
Circuncisión	Artrodesis
Cistoscopia	Resección de pseudotumores
Pielectomía	Fasciotomías
Fauectomía	Osteosíntesis
Toracocentesis	Toracotomía
Artroscopia	Trasplante corneal
Punción-Aspiración con aguja fina	Resección de neoplasia vesical
Colangiopancreatografía	Trasplante hepático
Endoscopia con toma de biopsia (gastroscopia, colonoscopia o broncoscopia)	Cirugía cardíaca
Hemorroidectomía	Drenaje peritoneal
Colecistectomía	Hematoma retroperitoneal
Drenaje de hematomas en cavidad oral	Emboleotomía
Adenoidectomía	
Extracción dental única	
Intervención en el lecho ungüeal	
Injerto dérmico	

Adaptada de Teitel JM, *et al.*

TABLA 16. Definición de respuesta hemostática en el contexto de procedimientos quirúrgicos

Excelente	<p>Pérdida de sangre intraoperatoria y postoperatoria similar (dentro del 10 %) a la del paciente no hemofílico.</p> <p>No se necesitan dosis adicionales (no planeadas) de FVIII/FIX/agentes de desvío y</p> <p>Las transfusiones de componentes sanguíneos requeridas son similares a las de un paciente no hemofílico.</p>
Buena	<p>La pérdida de sangre intraoperatorio y/o postoperatoria es ligeramente mayor en comparación con lo esperado en el paciente no hemofílico (entre 10 % y 25 % de lo esperado), pero el cirujano/anestesiista participante juzga que la diferencia es clínicamente importante.</p> <p>No se necesitan dosis adicionales (no planeadas) de FVIII/FIX/agentes de desvío y</p> <p>Las transfusiones de componentes sanguíneos requeridas son similares a las de un paciente no hemofílico.</p>
Aceptable	<p>La pérdida de sangre intraoperatoria y/o postoperatoria es mayor en comparación con lo esperado (25 %-50 %) en el paciente no hemofílico, y es necesario tratamiento adicional.</p> <p>Se necesitan dosis adicionales (no planeadas) de FVIII/FIX/agentes de desvío o</p> <p>Incremento del componente sanguíneo (" 2 veces) en comparación con el requisito de transfusión anticipado.</p>
Mala/ Nula	<p>Pérdida de sangre intraoperatoria y/o postoperatoria importante, que se incrementa considerablemente en comparación con lo esperado (>50 %) en el paciente no hemofílico, requiere intervención, y no se explica por un problema quirúrgico/médico que no sea la hemofilia.</p> <p>Hipotensión inesperada o transferencia inesperada a la UCI debido a la hemorragia o</p> <p>Incremento sustancial del componente sanguíneo (> 2 veces) en comparación con el requisito de transfusión anticipado.</p>

Tomado de Srivastava A., *et al.*

TABLA 17. Niveles plasmáticos máximos de factor y duración de la administración

		Hemofilia A				Hemofilia B			
		<i>Patrón de práctica con dosis más bajas</i>		<i>Patrón de práctica con dosis más altas</i>		<i>Patrón de práctica con dosis más bajas</i>		<i>Patrón de práctica con dosis más altas</i>	
	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración de tratamiento (días)	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración de tratamiento (días)	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración de tratamiento (días)	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración de tratamiento (días)	
Cirugía mayor									
Preoperatorio	60-80		80-100		50-70		60-80		
Postoperatorio	30-40	1 ^o -3 ^o	60-80	1 ^o -3 ^o	30-40	1 ^o -3 ^o	40-60	1 ^o -3 ^o	
	20-30	4 ^o -6 ^o	40-60	4 ^o -6 ^o	20-30	4 ^o -6 ^o	30-50	4 ^o -6 ^o	
	10-20	7 ^o -14 ^o	30-50	7 ^o -14 ^o	10-20	7 ^o -14 ^o	20-40	7 ^o -14 ^o	
Cirugía menor									
Preoperatorio	40-80		50-80		40-80		50-80		
Postoperatorio	20-50	1 ^o -5 ^o	30-80	1 ^o -5 ^o	20-50	1 ^o -5 ^o	30-80	1 ^o -5 ^o	

Tomado de Srivastava A., *et al.*

10.1. Cirugía y tratamientos no sustitutivos

Emicizumab

Se recomienda consultar previamente con el centro de referencia. No obstante, aunque no existen consenso ni guías de actuación clínica, las publicaciones recientes han mostrado que la inmensa mayoría de procedimientos menores pueden llevarse a cabo sin profilaxis adicional. Las cirugías mayores requieren de tratamiento sustitutivo con FVIII (en el caso de no presentar inhibidor) durante la cirugía y postoperatorio. Será necesario añadir agente bypass si se trata de un paciente con inhibidor.

Agentes rebalanceadores (Concizumab)

La mayoría de estos pacientes se encuentran incluidos en ensayos clínicos. Los datos existentes en el momento actual aventuran que los

procedimientos quirúrgicos menores podrían ser llevados a cabo sin necesidad de añadir tratamiento complementario.

10.2. Derivación a unidades quirúrgicas especializadas

Es importante optimizar los recursos de nuestra Comunidad para ofrecer las Unidades Quirúrgicas Especializadas al paciente hemofílico cuando fuera necesario. Los centros de referencia quirúrgicos para pacientes hemofílicos en CyL son:

- *Traumatología y C. Ortopédica*: Complejo Asistencial Universitario de León, Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario de Salamanca, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.
- *Cirugía Cardíaca / Cirugía torácica*: Hospital Universitario de Salamanca.
- *Cirugía Vasculard*: Hospital Universitario de Salamanca, Complejo Asistencial Universitario de León, Hospital Universitario de Burgos.
- *Cirugía infantil*: Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.
- *Neurocirugía*: Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Hospital Universitario de Salamanca.
- *Cirugía Plástica*: Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Recomendamos:

- *La cirugía en pacientes con hemofilia requiere planificación adicional y mayor atención multidisciplinar que la de otros pacientes.*
- *La cirugía debe de programarse a principios de semana y a primera hora de la mañana, con la finalidad de contar con un apoyo óptimo del laboratorio y del servicio de transfusión.*
- *Es necesario tener disponibles cantidades suficientes de CFC y agentes bypass para la cirugía y para mantener una cobertura adecuada del postoperatorio. Si no estuvieran disponibles se requeriría soporte de componentes plasmáticos por parte del servicio de transfusión.*

- *Para realizar anestesia neuroaxial los niveles han de ser superiores a 50UI/dL.*
- *Se propone la definición de la respuesta hemostática de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) como herramienta para evaluar la respuesta al tratamiento).*
- *La dosificación y duración de la terapia de reemplazo dependerán del tipo de cirugía realizada.*
- *En pacientes con hemofilia A leve se puede considerar la DDAVP como tratamiento hemostático útil en cirugías y otros procedimientos invasivos menores en el caso de no estar contraindicada y que se haya comprobado respuesta a ella.*
- *La administración conjunta de DDAVP y concentrado de FVIII podría ser una alternativa para mejorar el rendimiento de cada uno de los tratamientos por separado, si bien la experiencia y el conocimiento de la seguridad son limitados.*
- *En caso de no disponer de CFC, la DDAVP y antifibrinolíticos constituyen opciones terapéuticas como apoyo hemostático al tratamiento de reemplazo inicial. El ácido tranexámico es el de mayor potencia y mejor tolerado.*
- *Antes de la cirugía y en los casos en que la respuesta al tratamiento es subóptima debería de realizarse un estudio de inhibidores,*
- *La FMH recomienda terapia de reemplazo durante al menos 3 días en caso de procedimientos quirúrgicos menores y 7-10 días en los mayores.*
- *La FMH no recomienda el uso habitual de tromboprolifaxis farmacológica en los pacientes con hemofilia A y B que se sometan a cirugía mayor.*

11. SALUD ARTICULAR

Las complicaciones musculoesqueléticas en los pacientes hemofílicos son consecuencia directa del sangrado en las articulaciones y en los músculos.

El 80 % de las hemorragias en la hemofilia se producen en determinadas articulaciones, con mayor frecuencia en rodillas, codos y tobillos, en las articulaciones de las caderas, hombros y muñecas. El segundo tipo de hemorragia más frecuente en la hemofilia es el sangrado muscular. El tratamiento inadecuado de sangrados musculares puede dar lugar a contracturas y deformidades, y en casos más graves a síndromes compartimentales y pseudotumores.

La frecuencia y la gravedad de las hemorragias se relaciona con el nivel de factor circulante.

En los niños con hemofilia grave el primer sangrado articular o muscular suele aparecer entre el primer y el segundo año de vida, cuando empiezan a gatear y a caminar.

El sangrado articular daña el cartílago articular y el hueso subcondral, produce una hipertrofia y aumento de la vascularización de la sinovial (sinovitis), lo que favorece el sangrado articular, se produce así un círculo vicioso que conduce a la artropatía de la hemofilia.

La profilaxis con Factor de Coagulación y el tratamiento rápido y eficaz de las complicaciones musculoesqueléticas es fundamental para prevenir secuelas y mantener la calidad de vida en los pacientes con hemofilia.

Se recomienda el tratamiento de los pacientes con hemofilia por un equipo multidisciplinar que incluya hematólogos, traumatólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, con experiencia en hemofilia.

El objetivo del tratamiento es tratar las complicaciones agudas debido al sangrado: Hemartros, sinovitis, sangrados musculares, así como prevenir y tratar las secuelas del sangrado: Artropatía, contracturas permanentes, deformidades, discapacidad.

Las pruebas de imagen son fundamentales en la valoración articular. La Resonancia Magnética Nuclear es la técnica más sensible para la detección del daño precoz articular permite valorar estructuras intra y extraarticulares. La RMN tiene varios inconvenientes como el tiempo requerido para explorar múltiples articulaciones.

La ecografía articular, además de la valoración del hemartros, permite con la escala HEAD-US la valoración de la sinovitis, del daño osteocondral.

La radiografía simple (escala de Peterson) es útil para la valoración de la artropatía establecida.

Recomendamos:

- *Seguimiento del estado articular en centro de referencia con equipo multidisciplinar: Hematólogos, cirujanos ortopédicos, médicos rehabilitadores, fisioterapeutas con experiencia en Hemofilia.*
- *Valoración cada 6 meses en niños y adolescentes, hasta completar desarrollo articular, anual en adultos.*
- *Uso de escalas para valoración funcional como Ped-Hal en niños, WHF, Hemophilia Health Joint Score (HHjS)*
- *Pruebas de imagen, RM o ECO articular (escala HEAD-US) en cada valoración. Radiología simple (escala de Peterson).*
- *Tratamiento substitutivo con factor de coagulación durante la fisioterapia.*

11.1. Sangrado muscular

El sangrado muscular puede ocurrir en cualquier músculo del cuerpo. Es importante el tratamiento inadecuado para evitar contracturas permanentes, resangrados, formación de pseudotumores.

En determinados lugares el sangrado muscular se asocia con compromiso neurovascular lo que requiere tratamiento inmediato para evitar daño permanente y pérdida de función:

- Musculo ilio-psoas: Riesgo de parálisis femoral.
- Compartimentos superficial y profundo de la pierna inferior, riesgo de lesión del nervio tibial posterior y peroneo profundo).
- Flexor común del miembro superior, riesgo de contractura isquémica de Volkman.

Se realizará tratamiento sustitutivo inmediato (ver capítulo tratamiento)

Si hay evidencia de síndrome compartimental se debe realizar fasciotomías en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas para evitar un daño irreversible por necrosis tisular.

En sangrado muscular se recomienda iniciar la fisioterapia, con cobertura de factor, de forma progresiva, cuando ceda el dolor.

11.2. Hemartros

Es más frecuente en se caracteriza por pérdida de movilidad articular junto con dolor, inflamación tumefacción palpable. El tratamiento va dirigido a detener el sangrado y a evitar las secuelas.

Recomendamos:

- *Evaluación ecográfica. En el diagnóstico y seguimiento.*
- *Tratamiento precoz con factor. (ver capítulo tratamiento).*
- *Artrocentesis evacuadora. Siempre con administración previa de Factor. Puede ser útil en hemartros a tensión de forma precoz, siempre que se haya comprobado por ecografía que el hemartros está en fase líquida.*
- *Aplicación de hielo: Se debe evitar el contacto directo con la piel y la aplicación durante más de veinte minutos cada 2horas.*
- *Descarga articular al menos las primeras 48-72h.*
- *Tratamiento rehabilitador precoz. Iniciar ejercicios isométricos de forma precoz, cuando haya cedido el dolor.*

11.3. Sinovitis

Después de un sangrado intraarticular, que puede ser subclínico, se produce una inflamación de la membrana sinovial. Si persiste la sinovitis más de tres meses, se considera sinovitis crónica. La sinovitis predispone a la repetición del sangrado articular.

Después de cada hemartrosis debe realizarse un seguimiento clínico y con prueba de imagen (Ecografía articular), la valoración clínica es insuficiente para detectar la sinovitis precozmente.

El objetivo del tratamiento es evitar el sangrado y preservar la función articular.

Inicialmente se recomienda tratamiento sustitutivo con el factor deficiente y tratamiento sintomático del dolor.

Si persiste la sinovitis activa 3-6 meses está indicada una radiosinovectomía. Inyección de isótopo radioactivo emisor beta. Se debe realizar tratamiento con factor antes de la radiosinovectomía y durante la rehabilitación posterior. La radiosinovectomía se puede repetir cada 6 meses. Después de 3 radiosinovectomías se valorará sinovectomía quirúrgica por cirujano ortopédico con experiencia en hemofilia.

Recomendamos:

- *Diagnóstico precoz con Ecografía (escala HEAD-US).*
- *Tratamiento inicial del factor deficiente y antiinflamatorio inhibidores de COX-2.*
- *Radiosinovectomía: se recomienda si persiste sinovitis activa después de 6 meses.*
- *Tratamiento sustitutivo previo a la radio sinovectomía.*
- *Tratamiento adecuado del dolor.*
- *Se recomienda tratamiento rehabilitador después de la radiosinovectomía con cobertura hemostática con el factor deficiente.*
- *Si no hay respuesta a 3 radiosinovectomías cada 6 meses valorará sinovectomía en centro de referencia.*

11.4. Artropatía hemofílica

Se produce por el daño osteocondral debido a la presencia de sangre libre dentro de la articulación.

Las articulaciones que se afectan con más frecuencia son codos, rodillas y tobillos. Secundariamente se produce déficit de movilidad, hipotrofias musculares, deformidades, lo que determina distintos grados de discapacidad.

Los objetivos del tratamiento son reducir la frecuencia de hemartros, mejorar la función, aliviar el dolor y que el paciente pueda realizar una vida normal.

Se recomienda tratamiento hemostático para reducir la frecuencia de sangrado y tratamiento rehabilitador para mejorar la fuerza muscular y la capacidad funcional.

La fisioterapia se llevará a cabo con cobertura de Factor.

Si las medidas conservadoras no producen una mejoría del dolor y la capacidad funcional se valorará con el cirujano ortopédico la posibilidad de intervención quirúrgica que puede incluir:

- Desbridamiento articular, sinoviectomía.
- Artroscopia para liberar adhesiones intraarticulares.
- Liberar tejidos extraarticulares para corregir contracturas.
- Osteotomías para corregir deformidades.
- Artrodesis de tobillo.
- Prótesis total en artropatía de rodilla.

11.5. Fisioterapia preventiva

Recomendamos:

- *La realización de fisioterapia preventiva, mediante la supervisión de rehabilitadores y fisioterapeutas conocedores de hemofilia, en los pacientes hemofílicos, especialmente niños en profilaxis, para conseguir fortalecimiento muscular y prevención de lesiones agudas.*

11.6. Actividad física y deportiva en pacientes en profilaxis

Debe fomentarse la actividad física en estos pacientes con el fin de favorecer el correcto desarrollo del aparato locomotor y dotar de estabilidad a las articulaciones, en especial a aquellas que soportan peso (rodillas, tobillos, caderas). La práctica de ejercicio físico no sólo influye en el bienestar físico, sino también en el bienestar psicológico y emocional. Se debe lograr una buena técnica en aquel deporte que se vaya a practicar. Lo ideal es que la actividad física se lleve a cabo justo después del tratamiento médico, cuando los niveles de factor son más altos.

Se recomiendan los deportes que no suponen contacto físico como la natación, caminar, golf, ciclismo, remo, bádminton, tenis o tenis de mesa; no obstante, su práctica debe llevarse a cabo con la adecuada profilaxis con concentrados de factor. Los deportes de contacto como fútbol, rugby, hockey, boxeo, balonmano, baloncesto o las actividades que supongan riesgo de traumatismos graves por elevada velocidad (motociclismo, automovilismo, esquí) deben evitarse a menos que se practiquen con una profilaxis intensiva previa. Lo mismo cabe decir del atletismo, que resulta traumático para las articulaciones.

Algunas articulaciones especialmente propensas al sangrado de modo individual pueden protegerse durante el ejercicio por medio de materiales ortopédicos.

Recomendamos:

- *La promoción de la actividad física de los pacientes hemofílicos mediante la práctica de deportes que eviten un contacto físico intenso o sean traumáticos para las articulaciones y bajo la supervisión de personal entrenado en hemofilia.*

12. ATENCIÓN PSICOSOCIAL

Recomendamos:

- *La atención psicosocial desde muy temprano y con seguimiento de: a) ayuda a los padres a aceptar el diagnóstico; b) proporcionar la información básica a los familiares; c) desarrollar la confianza del niño en sí mismo; d) fomentar la autoconfianza y la responsabilidad; y f) conseguir una autonomía e independencia creciente.*

13. SALUD BUCODENTAL

Las personas con hemofilia constituyen un grupo prioritario para recibir cuidados de salud dentales, ya que un sangrado gingival o una hemorragia posterior a un tratamiento dental podría ocasionar complicaciones graves.

Es fundamental prevenir las enfermedades periodontales y la caries, para ello deben realizarse revisiones dentales periódicas y llevar a cabo un cepillado diario después de cada comida con un cepillo de cerda media y dentífrico con fluoruro, seguido de una limpieza con hilo dental no agresiva para eliminar la placa dentobacteriana.

Ante intervenciones bucodentales, se debe solicitar consejo terapéutico al hematólogo responsable, en especial en paciente con hemofilia grave o que presenten inhibidor. Se recomienda tratamiento prohemostático para las extracciones dentales, infiltraciones e inyecciones intrapapilares e intraligamentarias con factor VIII/IX o desmopresina; además se suele recomendar tratamiento coadyuvante con ácido tranexámico en forma de enjuagues o impregnando gasas para aplicación local como medida hemostática. En pacientes con inhibidores el tratamiento hemostático debe incluir FVIII/FIX o agentes bypass según las características del inhibidor (ver capítulo de inhibidores). Se recomienda administrar profilaxis anti-biótica a aquellos pacientes que sean portadores de prótesis articulares.

Recomendamos:

- *Una buena higiene bucodental y revisiones odontológicas periódicas.*
- *Toda intervención dentaria debe ser valorada por el hematólogo para planificar la necesidad y el tipo de tratamiento previo.*

- *Se necesita tratamiento probemostático con factor o desmopresina para extracciones dentarias, infiltraciones e inyecciones intrapapilares e intraligamentarias. El ácido tranexámico en enjuagues y las medidas hemostáticas locales deben emplearse como medidas hemostáticas coadyuvantes.*
- *Los pacientes con prótesis articulares deben recibir profilaxis antibiótica.*
- *Se debe informar al dentista o hematólogo de cualquier inflamación local, disfagia o ronquera que aparezca tras una extracción dentaria.*

14. VACUNAS

Según las directrices de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), las personas con hemofilia deben recibir todas las vacunas recomendadas para su grupo de edad.

Se recomienda la vía subcutánea, en lugar de la intramuscular, pero si ésta fuera necesaria, se recomienda que sea al día siguiente de haber recibido la terapia de reemplazo, para evitar sobre estimulación del sistema inmune.

Recomendamos:

- *La vacunación frente a la hepatitis A y B en pacientes hemofílicos.*
- *La vía de elección para la administración de las vacunas es la subcutánea (evita la necesidad de tratamiento sustitutivo concomitante).*

15. SEXUALIDAD

Las personas con hemofilia pueden tener una vida sexual completamente normal, pero en ocasiones existen limitaciones secundarias a complicaciones propias de la hemofilia (artropatía, dolor, sangrado muscular, hematospermia) o de los efectos secundarios de los tratamientos (analgésicos).

Recomendamos:

- *Se recomienda que los pacientes con hemofilia sean evaluados para detectar problemas de salud sexual como parte de la atención de rutina.*

16. CONSEJO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Tras un diagnóstico de hemofilia, se debe identificar tempranamente:

- Miembros familiares con probabilidad de padecer la enfermedad, para orientar correctamente el tratamiento y las intervenciones, de cara a evitar las manifestaciones de la enfermedad o minimizar su gravedad.
- Mujeres con capacidad de transmitir la enfermedad, con el objetivo de ofrecer consejo genético para proporcionar información y recomendaciones sobre el diagnóstico prenatal, el manejo del embarazo y el parto en portadoras de hemofilia y el diagnóstico genético preimplantacional (Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida y la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo).

El asesoramiento genético, es esencial en el manejo de las personas y familias afectas de hemofilia, formando parte de los objetivos de cualquier equipo de atención a estos pacientes y debe tener en cuenta las características personales, familiares y socioculturales del individuo, que puedan influir, en las decisiones y opciones relacionadas con su estado genético.

El diagnóstico prenatal, se lleva a cabo, en fetos masculinos de madres portadoras, preferentemente mediante biopsia de vellosidades coriónicas, que puede realizarse entre las semanas 9-14, o bien, mediante amniocentesis entre las semanas 15-17 de gestación.

El diagnóstico genético preimplantacional permite la selección de embriones carentes de la mutación específica causante de la hemofilia y su implantación uterina.

Los hospitales Clínico Universitario y Río Hortega de Valladolid son los centros de referencia para los tratamientos de reproducción asistida en Castilla y León.

Todas las técnicas invasivas mencionadas pueden complicarse con hemorragia feto materna, por lo que debe administrarse una dosis de gammaglobulina anti-D a mujeres Rh negativas.

Recomendamos:

- *La realización de estudio molecular para la detección de portadoras.*
- *Debe determinarse los niveles de factor en portadoras confirmadas o posibles de hemofilia.*
- *En caso de que los mismos se sitúen por debajo de 30 % su comportamiento clínico es como el de una hemofilia leve. En caso de que sean inferiores al 50 % precisarán tratamiento sustitutivo antes de intervenciones quirúrgicas, partos o técnicas invasivas.*
- *La realización de diagnóstico prenatal es un centro con experiencia.*
- *El sexo fetal puede averiguarse mediante la detección del cromosoma Y por PCR en sangre materna a las 7-9 semanas de gestación o por ecografía obstétrica a la 11ª semana.*
- *La biopsia de vellosidades coriónicas es el principal método de diagnóstico prenatal y puede realizarse entre la 9ª y 14ª semana de gestación.*
- *La amniocentesis puede realizarse entre las 15-17 semanas de gestación.*
- *Todas las técnicas invasivas mencionadas pueden complicarse con hemorragia feto materna, por lo que debe administrarse una dosis de gammaglobulina anti-D a mujeres Rh negativas.*

17. PARTO DE NIÑOS CON HEMOFILIA CONFIRMADA O SOSPECHA

La gestión de la atención de todas las portadoras embarazadas debe implicar una estrecha colaboración entre los equipos de hemofilia y obstetricia y disponer de un plan de parto previamente consensuado entre la paciente y el equipo asistencial.

La anestesia de bloqueo regional (epidural) en portadoras de hemofilia no está contraindicada si el examen de coagulación es normal y los niveles de factor son mayores de 50 % (medido en el tercer trimestre de gestación). En los casos en los que el factor es <50 %, se recomienda tratamiento sustitutivo.

El parto ha de ser lo menos traumático posible con el fin de reducir al máximo el riesgo de hemorragia, sobre a nivel intracraneal. El parto debe llevarse a cabo por la vía que las condiciones obstétricas aconsejen, evitando el empleo de fórceps, ventosas, procedimientos invasivos (toma de muestras o colocación de electrodos a partir del cuero cabelludo fetal).

En lo que respecta al recién nacido, en varones se recomienda disponer de una muestra de sangre de cordón con el objeto de determinar los niveles de FVIII/FIX, así como realizar estudio genético. En caso de niveles descendidos, la administración de vitamina K se realizará por vía oral y la prueba del talón se llevará a cabo realizando una adecuada compresión local. Asimismo, en caso de trabajo de parto prolongado y/o traumático en neonatos con diagnóstico de hemofilia moderada o grave, se deberá valorar la realización de ecografía transfontanelar.

Recomendamos:

- *El parto debe llevarse a cabo por la vía que aconsejen las circunstancias obstétricas y del modo menos traumático posible.*
- *Debe evitarse el uso de fórceps, ventosas, procedimientos invasivos (toma de muestras o colocación de electrodos a partir del cuero cabelludo fetal).*
- *No existe indicación de administrar una dosis de factor al nacimiento de modo rutinario, a no ser que haya existido algún tipo de maniobra traumática durante el parto.*
- *Deben medirse los niveles de factor durante el tercer trimestre de la gestación. En portadoras con niveles de factor <50 % debe administrarse tratamiento sustitutivo antes del parto.*
- *La anestesia epidural no está contraindicada siempre que los niveles de factor sean >50 % o se haya realizado un tratamiento sustitutivo correcto.*

18. RIESGO CARDIOVASCULAR EN HEMOFILIA

La enfermedad cardiovascular es un problema médico emergente en pacientes con hemofilia, gracias al acceso y la seguridad de los concentrados de factores de la coagulación, la esperanza de vida de las personas con hemofilia se ha prolongado hasta 60-70 años. A medida que la población con hemofilia envejece, están sujetos a los mismos factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) que la población general, de las que destacan hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes y enfermedad renal crónica. Todas estas situaciones clínicas también se asocian con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) dado que la hipocoagulabilidad relacionada con la hemofilia no excluye la aterogénesis; de tal manera, que el equilibrio entre trombosis y hemostasia es aún más delicado en este grupo de pacientes. Van der Valk *et al.*, describió que la prevalencia exacta de la ECV en pacientes con hemofilia adulta fue del 1.5 % durante un período de 5 años. De ahí la importancia de educar a los pacientes sobre el riesgo cardiovascular, fomentar y apoyar intervenciones para reducir estas enfermedades.

18.1. Hipertensión

La hipertensión arterial (HTA) es más prevalente en los hemofílicos que en la población general, se describe que es 1,9 veces mayor en los hemofílicos que en los controles y está fuertemente asociada con la edad. En los Estados Unidos los hemofílicos de entre 18 y 44 años tenían una prevalencia de HTA que era 2,5 veces mayor que la de los hombres de la misma edad en la población general. Además, hubo informes de que

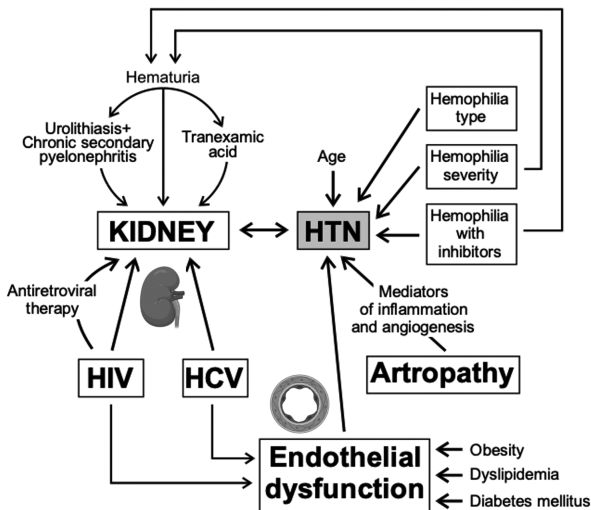
la prevalencia de HTA en niños era mayor en los hemofílicos que en la población general

La hematuria es común en los hemofílicos y muy probablemente a largo plazo podría influir negativamente en la función renal y provocar hipertensión arterial. También hay casos aislados que relaciona el uso de ácido tranexámico con daño renal, cuando se utiliza para la hematuria, al producir coágulos y estos, necrosis cortical renal aguda.

Además, los hemofílicos tienen un mayor riesgo de infección por VHC y VIH; como resultado de la infección viral y de la nefrotoxicidad del tratamiento antiviral, pueden tener un mayor riesgo de disfunción renal (Figura 3).

Qvigstad *et al.* destacó los beneficios de la profilaxis frecuente y prolongada sobre la profilaxis a demanda para reducir el número de episodios de hematuria macroscópica, que es factor de riesgo para la disfunción renal e hipertensión arterial. También debemos tener en cuenta la carga proteica debido a la terapia de reemplazo que contribuiría a la insuficiencia renal e hipertensión arterial.

FIGURA 3. Mecanismos de hipertensión en pacientes con hemofilia congénita



Minerva Codruta Bodescu *et al.* <https://doi.org/10.3390/diagnostics12122937>

Por otro lado, un concepto nuevo es la relación que hay entre la artropatía y el aumento de la tensión arterial, que provocaría la remodelación vascular; estos cambios en la pared vascular se acompañan de un aumento del depósito de colágeno, fragmentación de elastina y fibrosis; lo que conduce a rigidez arterial e hipertensión arterial sostenida. El remodelado vascular en el tejido blando intraarticular recuerda al remodelado vascular en la HTA. Barnes *et al.*, evaluaron el flujo microvascular de las grandes articulaciones en hemofílicos mediante ecografía y mostraron un aumento de la vascularidad en el tejido blando intraarticular, también hubo una correlación con los valores de tensión arterial, cuanto mayor era la perfusión del tejido articular, mayor era el riesgo de que el paciente fuera hipertenso.

Recomendamos:

- *Las mediciones de la tensión arterial (TA) deberían ser parte de la atención estándar en pacientes con hemofilia.*
- *Se recomienda la monitorización rutinaria de la TA, dado que los hemofílicos no parecen responder al tratamiento antihipertensivo de la misma manera que la población general.*

18.2. Obesidad

La obesidad en los hemofílicos es consecuencia del comportamiento sedentario y se reconocen varios determinantes importantes:

- Una es la hemartrosis, que conduce a artropatía hemofílica crónica y dolor.
- Otro es el miedo a sufrir traumatismos y hemorragias, que provocan movilidad limitada y falta de ejercicio físico adecuado.

Por lo tanto, la mayor prevalencia de obesidad en los hemofílicos aumenta significativamente el riesgo de desarrollar comorbilidades adicionales con la edad.

Recomendamos:

- *La educación del paciente, la participación del equipo multidisciplinario y de su médico de atención primaria; son cruciales*

tanto para la prevención como para el tratamiento del sobrepeso/obesidad.

18.3. Dislipemia

Muchos estudios informaron que los hemofílicos tienen un mejor perfil lipídico que los hombres de la población general. Estos resultados se explican, en parte, por la presencia de daño hepático, debido a una infección crónica por VHC, que es muy prevalente en los hemofílicos mayores. Es de destacar, que los hemofílicos infectados por el VIH tuvieron más incidencias de hipertrigliceridemia (60 %) que la población general.

Recomendamos:

- *Es importante recordar realizar un control de perfil lipídico anual y si ya toma algún tratamiento, concientizar un control estrecho por su médico de atención primaria.*

18.4. Diabetes

La prevalencia de diabetes en hemofílicos varía ampliamente entre los estudios, desde una prevalencia más baja en comparación con la población general hasta una similar o superior. Un estudio encontró que uno de cada cuatro hemofílicos tenía hiperglucemia. Además, los hemofílicos infectados por el VIH tenían más incidencia de diabetes (24 %) que la población general (6 %). Recientemente, la presencia de diabetes se ha relacionado con un alto riesgo de hipertensión arterial.

Recomendamos:

- *Es importante la participación de un equipo multidisciplinario para un buen control de su hábito dietético y evitar complicaciones.*

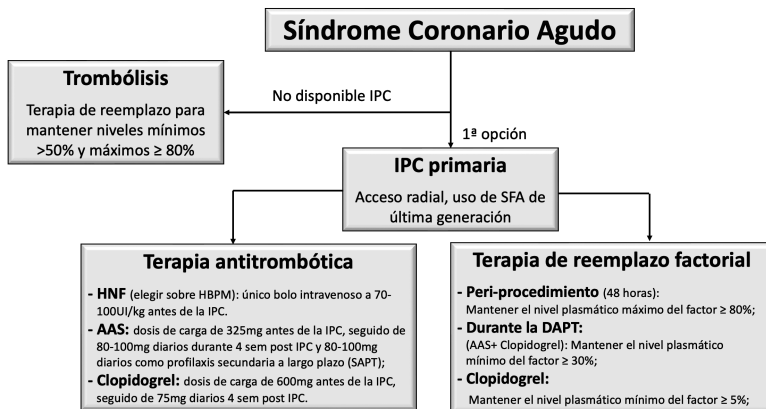
18.5. Enfermedad de la arteria coronaria

Tanto la **angina estable** como el **síndrome coronario agudo (SCA)**, requieren el mismo enfoque terapéutico que las personas sin hemofilia. Sin embargo, el manejo es desafiante porque el tratamiento estándar requiere antiagregantes y anticoagulantes.

Recomendamos:

- *En lo que respecta al tratamiento de la angina estable, se debe prescribir aspirina en dosis bajas a largo plazo (100 mg/día), pero en el caso de hemofilia grave, se debe administrar profilaxis con factor de coagulación para evitar cualquier empeoramiento de la tendencia hemorrágica.*
- *Para el síndrome coronario agudo (SCA) recomendamos que la intervención coronaria percutánea (ICP) se realice lo antes posible y se prefiere antes que la trombólisis, por su menor riesgo de complicaciones hemorrágicas.*
- *En cuanto a la elección del stent, los stents metálicos (SM) han sido el enfoque preferido, debido al beneficio de una duración más corta del tratamiento combinado (generalmente un mes). Sin embargo, los stents fármaco-activos (SFA) de segunda generación han demostrado una clara superioridad. Por lo tanto, preferimos utilizar SFA de segunda generación y un mes de terapia de doble antiagregación plaquetaria (DAPT) en hemofílicos sometidas a ICP.*
- *En cuanto a la vía de acceso para ICP, se prefiere la arteria radial debido a un menor riesgo de sangrado. Además, la arteria radial se puede comprimir más fácilmente y no conllevan el riesgo de hemorragia retroperitoneal, el cual se asocia con el acceso femoral.*
- *A pesar de su mayor eficacia que el clopidogrel para reducir las muertes y los eventos cardiovasculares mayores, prasugrel y ticagrelor no deberían ser elegidos para terapia antiplaquetaria dual debido al mayor riesgo de hemorragia.*

FIGURA 4. Manejo del Síndrome Coronario Agudo en pacientes con hemofilia



IPC: Intervención coronaria percutánea. SFA: Stents farmacoactivos. HNF: Heparina no fraccionada. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. AAS: Ácido acetilsalicílico. DAPT: Terapia doble antiagregación plaquetaria. SAPT: Terapia simple antiagregación plaquetaria.

Versión traducida de Franchini *et al.* <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282407>

Todo un desafío es el manejo de un SCA en personas con hemofilia A que desarrollan aloanticuerpos, ya que estos aloanticuerpos inactivan la actividad coagulante de los factores de coagulación infundidos, es decir, hasta el 30 % de los casos con hemofilia A grave. En estos casos hay muy poca información, debido a que no logran una hemostasia satisfactoria después de una terapia de reemplazo regular y es necesario recurrir a productos como concentrados del complejo de protrombina activado (CCPa p. ej. FEIBA®) o rFVIIa (p. ej. Novoseven®), que contienen factores de coagulación activados capaces de evitar el efecto del inhibidor y así asegurar la hemostasia. Sin embargo, ambos agentes de derivación son potencialmente trombogénicos y se debe prestar especial atención a su uso en hemofílicos que tienen un estado de hipercoagulabilidad en el momento del SCA.

Recomendamos:

- *Durante la IPC, sugerimos administrar rFVIIa el día del procedimiento a 90-100 µg/kg cada 3-4 horas durante 24 horas,*

seguida de la misma dosis administrada diariamente durante las siguientes 4 semanas de tratamiento antiplaquetario después de la colocación del stent. Cuando se elige CCPa como medicamento de derivación, sugerimos una dosis de 80 UI/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguida de la misma dosis diaria durante las siguientes 4 semanas de tratamiento antiplaquetario. Durante este período, es preferible SAPT (AAS bajas dosis) en lugar de DAPT debido al mayor riesgo de hemorragia por la presencia concomitante de dos antiagregantes y el inhibidor del FVIII.

- *Se debe recordar que los hemofílicos tratados con emicizumab (un anticuerpo monoclonal biespecífico de acción prolongada que imita la función del FVIII activado) sometidas a IPC no pueden controlarse en el laboratorio con las pruebas habituales, por lo que se deben utilizar ensayos cromogénicos bovinos para controlar y adaptar los niveles de FVIII después de la infusión del concentrado y la terapia con heparina.*

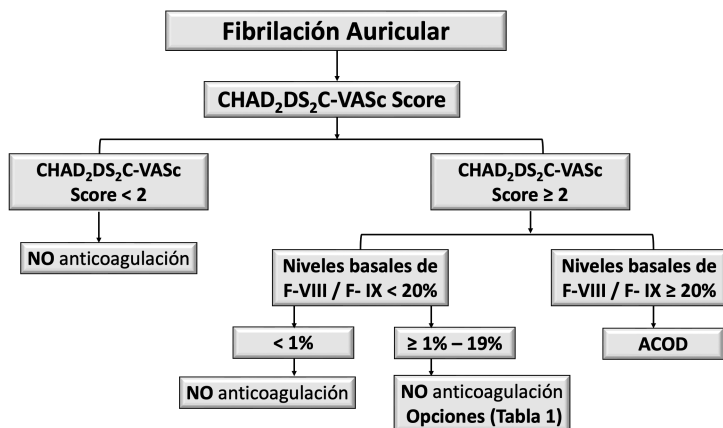
18.6. Fibrilación auricular no valvular

La fibrilación auricular (FA) es una de las principales causas de accidente cerebrovascular cardioembólico y es una ECV muy común en las personas de la tercera edad. La aplicabilidad de las puntuaciones de riesgo trombótico (CHA₂DS₂-VASc) y hemorrágico (HAS-BLED) es cuestionable en las personas con hemofilia porque, es difícil determinar si estas herramientas originalmente desarrolladas y validadas para la población general, sobrestiman (CHA₂DS₂-VASc) o subestiman (HAS-BLED) el riesgo correspondiente en hemofílicos.

Recomendamos:

- *La profilaxis antitrombótica en personas con hemofilia, debe ser personalizado, equilibrando el riesgo de hemorragia con el de complicaciones tromboembólicas.*
- *Cuando se implementa la anticoagulación oral, recomendamos ACOD en lugar de AVK debido al menor riesgo de hemorragia cerebral (Figura 5).*

FIGURA 5. Manejo de la Fibrilación Auricular en pacientes con hemofilia



Versión traducida de Franchini *et al.* <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282407>

- *Los fármacos antiplaquetarios ya no se recomiendan para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en la población general ni en hemofílicos con FA.*
- *Las opciones no anticoagulantes para la FA, que figuran en la Tabla 19, se han utilizado con éxito en pacientes sin hemofilia con alto riesgo de hemorragia (HAS-BLED > 3) y en hemofílicos.*

En pacientes con alto riesgo de hemorragia (HAS-BLED ≥ 3), se ha demostrado que la ablación con catéter es tan eficaz como la anticoagulación oral en la prevención de complicaciones tromboembólicas a largo plazo, pero con menor riesgo de hemorragia.

El cierre percutáneo de la orejuela izquierda, no es inferior a la anticoagulación oral en la prevención del tromboembolismo y la muerte cardíaca, es otra intervención utilizada en hemofílicos con FA para limitar la duración del tratamiento antitrombótico y el riesgo de hemorragia, especialmente en aquellos con Hemofilia grave. Cualquiera que sea el régimen terapéutico utilizado, sugerimos terapia antiplaquetaria durante al menos 3 meses (el período mínimo requerido para la endotelización) post intervención, junto con una profilaxis adecuada con factores de coagulación (Tabla 19).

TABLA 19. Manejo de fibrilación auricular en pacientes con hemofilia

Procedimiento	Manejo
Cardioversión	<p>FA \leq 48 horas de duración: sin tratamiento antitrombótico</p> <p>FA $>$ 48 horas de duración: dosis terapéuticas periprocedimiento (5 días) de HNF y 4 semanas adicionales de ACO. Profilaxis con FC para mantener niveles mínimo \geq 80 % durante el periodo periprocedimiento y \geq 30 % durante las 4 semanas de ACO.</p>
Ablación con catéter	<p>Dosis terapéuticas periprocedimiento (2 días) de HNF y 4-6 semanas adicionales de ACO. Profilaxis con FC para mantener niveles mínimos \geq 80 % durante el periodo periprocedimiento y \geq 30 % durante las 4-6 semanas de ACO.</p>
Cierre percutáneo de la orejuela izquierda	<p>AAS y clopidogrel (dosis de carga previa al procedimiento y dosis de mantenimiento postprocedimiento) durante 1 mes, seguido de monoterapia con AAS (100 mg/día) durante 2 meses. Mantener los niveles plasmáticos máximos del factor 80 % durante el periodo periprocedimiento (48 horas), los niveles plasmáticos mínimos del factor $>$ 30 % durante DAPT (1 mes) y los niveles plasmáticos mínimos del factor \geq 5 % durante la monoterapia con AAS (2 meses).</p>

FA: Fibrilación auricular. HNF: Heparina no fraccionada. ACO: Anticoagulación oral; AAS: Ácido acetilsalicílico. DAPT: terapia antiagregación plaquetaria doble. FC: factores de coagulación.

Versión traducida de Franchini *et al.* <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282407>

18.7. Tromboembolismo venoso

La trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) son complicaciones posoperatorias críticas después de una cirugía ortopédica mayor, en particular el reemplazo total de rodilla o el reemplazo total de cadera. Todavía existe controversia sobre si la tromboprofilaxis está indicada en los hemofílicos sometidas a cirugía. Dado que los hemofílicos presentan:

- Niveles de factor de coagulación <10 UI/dL parecen “anticoagulados naturalmente” en un grado similar a los pacientes que toman AVK con niveles terapéuticos de INR.
- Niveles de factor de coagulación de 10 a 20 UI/dL parecen “anticoagulados naturalmente” en un grado similar a los pacientes con niveles más bajos de anticoagulación oral, es decir: INR 1,5 a 1,9 en personas que toman AVK.
- En pacientes con niveles de FVIII/FIX >20 UI/dL, la variación interindividual es amplia y existe cierta superposición con el potencial de trombina endógena (PTE) de controles normales.

Recientemente, las pautas de la FMH para el manejo de la hemofilia desaconsejan la tromboprolifaxis farmacológica de rutina en cirugía mayor. Estas mismas pautas recomiendan considerar el uso de métodos mecánicos para la tromboprolifaxis de los hemofílicos sometidos a cirugía asociada con un alto riesgo de TEV y complicaciones hemorrágicas. A diferencia de la tromboprolifaxis farmacológica, los métodos mecánicos de tromboprolifaxis no están asociados con el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

La aparición de un TEV agudo en personas con hemofilia es un evento poco común. Casi todos los eventos reportados son provocados por inserción de un catéter, la suplementación con factor de coagulación con o sin cirugía, o el uso de terapias de reemplazo sin factor. En la mayoría de los casos, la retirada del catéter o la interrupción del tratamiento procoagulante será suficiente y no se necesitaría tratamiento antitrombótico adicional sobre todo en hemofilia grave. Cuando se considera necesaria la terapia anticoagulante, sugerimos un ciclo más corto (p. ej., 6 semanas), mientras se mantienen los niveles mínimos de factor >20 UI/dL. Sin embargo, esto puede ser diferente en pacientes con hemofilia leve con niveles más altos de factor basal, por lo tanto, la elección del tratamiento debe ser individualizada.

1. *Umbral de niveles de F-VIII/F-IX para comenzar de forma segura una anticoagulación oral en hemofílicos:*

- i. No se recomienda el uso de ninguna forma de terapia antitrombótica, incluida la antiagregación simple en pacientes con hemofilia severa sin profilaxis del factor de coagulación.*

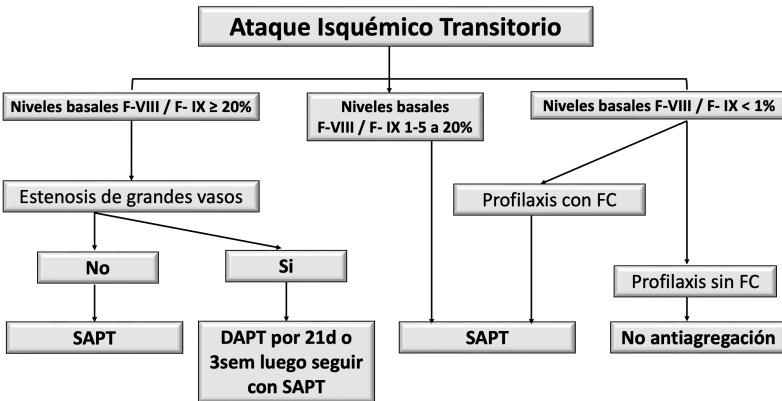
- ii. No se recomienda el uso de ninguna forma de terapia anti-trombótica (incluida SAPT) en hemofílicos con inhibidores (hemofilia severa y no severa) que no usan emicizumab.*
 - iii. Se recomienda un nivel mínimo F-VIII/F-IX de 1-5 UI/dL para SAPT (aspirina o clopidogrel).*
 - iv. Se recomienda un nivel mínimo F-VIII/F-IX de 20 IU/dL para DAPT.*
 - v. Se recomienda un nivel mínimo F-VIII/F-IX de 20 UI/dL para anticoagulación oral con antivitaminas K (AVK) con niveles INR 2-3 o dosis completa de anticoagulantes de acción directa (ACODs).*
 - vi. Se recomienda un nivel mínimo F-VIII/F-IX de 80 UI/dL para la triple terapia (anticoagulación oral y DAPT).*
 - vii. En caso de discrepancia entre los niveles de factor de coagulación medidos con ensayos de una etapa (cromogénico) se recomienda ajustar el tratamiento según el nivel de factor más bajo medido.*
- 2. El riesgo de sangrado usando la antiagregación o anticoagulante oral en hemofílicos:*
- i. El uso de la antiagregación aumenta el riesgo de sangrados gastrotestinales; por lo tanto, recomendamos el uso empírico de inhibidores de la bomba de protones.*
- 3. Preferencia al escoger un tipo específico de fármaco para la anticoagulación oral en Hemofílicos:*
- i. Recomendamos ACODs sobre AVK en hemofilia B, por la interacción de la deficiencia de fijación que presentarán niveles de INR bajos.*
 - ii. En hemofilia A que usan AVK, recomendamos programa de autocontrol del INR.*
 - iii. Recomendamos usar ACODs sobre AVK en FA no valvular o TEV debido a su perfil de seguridad favorable y la capacidad de individualizar los regímenes de tratamiento.*
 - iv. Estos ACODs tienen diferentes perfiles de sangrado; consideramos tener en cuenta estos perfiles para tomar decisiones*

individualizadas sobre la elección de drogas y sobre todo tener presente el acceso a sus antídotos.

18.8. Accidente isquémico transitorio

Un accidente isquémico transitorio (AIT) es definido tradicionalmente como un déficit neurológico focal repentino de presunto origen vascular que dura menos de 24 horas. En la población general, los pacientes con AIT, la aspirina reduce el riesgo de accidente cerebrovascular (recurrente) en un 13 % (Figura 6).

FIGURA 6. Manejo del Ataque Isquémico Transitorio en pacientes con hemofilia



SAPT: Terapia simple antiagregación plaquetaria. DAPT: Terapia doble antiagregación plaquetaria. FC: factores de coagulación.

Versión traducida de Roger E. G. Schutgens *et al.* <http://dx.doi.org/10.1097/HS90000000000000000900>.

18.9. Accidente cerebrovascular isquémico agudo

Los pacientes de la población general que padecen un accidente cerebrovascular isquémico agudo y que cumplen criterios, deben ser tratados con trombólisis intravenosa con alteplasa si ésta puede iniciarse dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio del evento agudo.

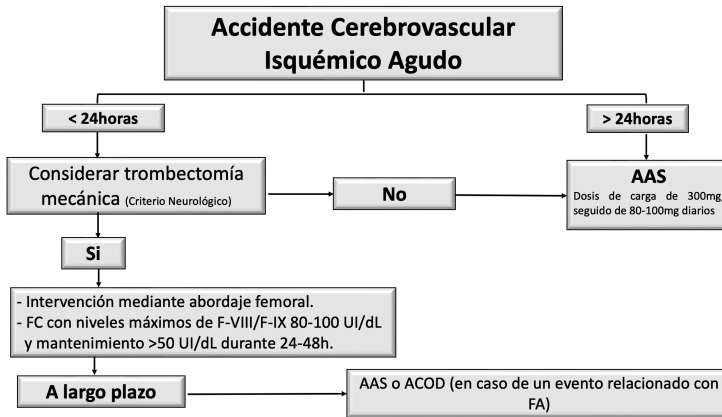
Se puede alargar el inicio hasta 9 horas después del inicio del accidente cerebrovascular en pacientes seleccionados en quienes la TC o la RMN muestran evidencia de tejido recuperable sustancial y si no se planifica la trombectomía endovascular.

El uso de medicación antiplaquetaria o anticoagulantes está contraindicado en las primeras 24 horas después de la trombólisis intravenosa.

La trombólisis intravenosa está contraindicada en pacientes que toman AVK y tienen un INR >1,7 o en quienes se desconocen los resultados de las pruebas de coagulación.

La trombectomía mecánica (TM) es ahora la terapia de primera línea establecida junto con la trombólisis, en pacientes seleccionados con accidente cerebrovascular isquémico agudo y oclusión de grandes vasos de la circulación anterior (*Figura 7*).

FIGURA 7. Manejo del Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo en pacientes con hemofilia



SAPT: Terapia simple antiagregación plaquetaria. DAPT: Terapia doble antiagregación plaquetaria. F AAS: Ácido acetilsalicílico. FC: factores de coagulación.

Versión traducida de Roger E. G. Schutgens *et al.* <http://dx.doi.org/10.1097/HS9000000000000900>.

18.10. Cirugía cardiovascular en hemofilia

En el paciente hemofílico se debe intentar llevar a cabo las mismas actitudes terapéuticas, incluyendo la cirugía cardiovascular con cirugía extracorpórea, que en el paciente no hemofílico. Se prefiere las válvulas biológicas a las metálicas para evitar un tratamiento antitrombótico indefinido. Claramente, para este tipo de cirugía el paciente debe recibir tratamiento sustitutivo para conseguir valores plasmáticos de factor en torno a 100 UI/ dL de FVIII y 70-80 UI/dL de FIX.

Recomendamos:

- *La corrección completa del factor de coagulación deficiente en la cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea. El concentrado de factor debe administrarse al menos 10 días para evitar el sangrado diferido.*
- *Con el tratamiento profiláctico propuesto, los pacientes deben recibir tratamiento antitrombótico. Se sugiere la administración de HBPM durante 10 días. Tras ese tiempo recomendamos la administración de dicumarínicos (INR 2-3) durante 3 meses.*

19. HEMOFILIA CON INHIBIDOR

La aparición de aloanticuerpos (conocidos como inhibidores) frente al FVIII o FIX constituye, sin duda, la complicación relacionada más grave que puede aparecer en los pacientes hemofílicos. Dichos inhibidores reducen la eficacia del tratamiento sustitutivo empleado en estos pacientes, incrementando su morbilidad y, en gran medida, el coste del mismo. Su incidencia puede verse reducida y su tratamiento muy facilitado con la introducción de los nuevos tratamientos no sustitutivos en hemofilia A (emicizumab fundamentalmente), los cuales han supuesto un cambio radical en el concepto de tratamiento y los resultados en este grupo de pacientes, de modo muy especial, en aquellos que han desarrollado un inhibidor frente al FVIII.

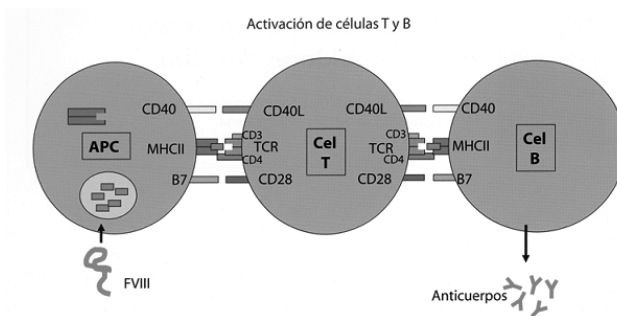
19.1. Etiopatogenia de la aparición de inhibidores

La administración de factor VIII o IX exógeno a un paciente hemofílico puede llevar a la aparición de aloanticuerpos de la misma manera que en cualquier individuo la exposición a un antígeno frente al cual no se ha desarrollado tolerancia puede despertar una reacción de tipo inmune. Los inhibidores son anticuerpos IgG policlonales de alta afinidad (en hemofilia adquirida son monoclonales) que neutralizan específicamente la actividad procoagulante de los factores hacia los que van dirigidos; los subtipos de IgG predominantes son el IgG1 e IgG4.

Se desconoce la razón por la cual algunos pacientes desarrollan inhibidores, pero la hipótesis más aceptada es que existe una insuficiente tolerancia al factor deficitario en pacientes hemofílicos que puede asociarse a factores congénitos o ambientales y favorecer el desencadenamiento del proceso inmune.

A grandes rasgos (*Figura 8*) el proceso de formación de los inhibidores puede resumirse de la siguiente manera: en primer lugar el factor infundido es reconocido e internalizado por las células presentadoras de antígenos en vesículas endocíticas (endosomas) que se unen a los lisosomas, donde es fragmentado por acción de las enzimas lisosómicas; algunos de dichos fragmentos se unen a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II) que se expresan sobre la superficie celular y son reconocidos por los linfocitos T CD4⁺ a través de su receptor de células T (RCT), produciéndose en colaboración con otras moléculas de superficie (CD3, CD4, CD28, CD40) la activación de los linfocitos T. Estos linfocitos T activados estimulan la activación y expansión de los linfocitos B, así como su diferenciación hacia células plasmáticas secretoras de anticuerpos².

FIGURA 8. Esquema el proceso de generación de anticuerpos y los principales sistemas de correceptores

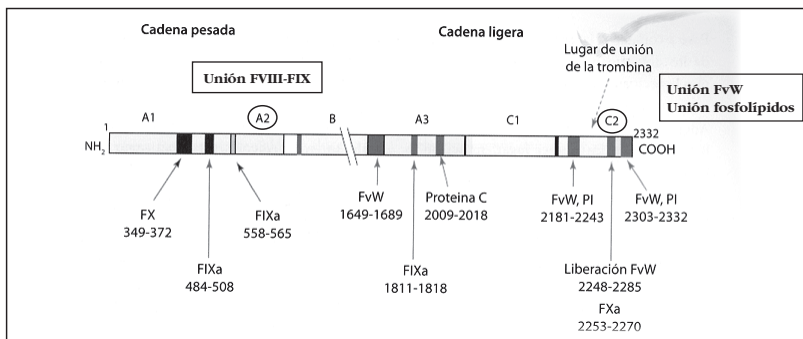


Tomada de referencia Aznar JA *et al.*

19.2. Características fisiopatológicas de los inhibidores frente al FVIII

La mayor parte de los inhibidores que aparecen en pacientes hemofílicos van dirigidos frente al dominio C2 (67 %), situado en la cadena ligera de la molécula de FVIII y cuya misión es la unión del FVIII al FvW y a los fosfolípidos, o bien frente al dominio A2 (33 %), integrante de la cadena pesada y que participa en la unión del FVIII al FIXa y FX, paso clave en la formación del complejo tenasa. Esporádicamente los inhibidores pueden dirigirse frente a los dominios A3 y C1 (*Figura 9*).

FIGURA 9. Gráfico de la molécula de FVIII con los principales dominios de acción de los inhibidores en hemofilia A



Tomada de referencia Aznar JA *et al.*

En el caso de la hemofilia B los inhibidores poseen una afinidad similar por la cadena ligera y la pesada del FIX.

19.3. Frecuencia de aparición de inhibidores

La aparición de inhibidores ocurre principalmente en pacientes afectados de hemofilia A y en aquellas formas más graves de la enfermedad. En hemofílicos A graves la frecuencia de aparición de inhibidores oscila entre un 20-33 % (puede llegar hasta un 50 % si se consideran los inhibidores transitorios de baja respuesta que con frecuencia se detectan) y alrededor de un 5-10 % en hemofilia moderada y leve; esta cifra está en torno a un 3 % en formas graves de hemofilia B. Su incidencia es más baja en hemofilia B por la homología molecular que presenta el FIX con otras proteínas vitamina K dependientes, la menor proporción de formas graves en hemofilia B (30-40 %) y una mayor frecuencia de mutaciones de bajo riesgo en los pacientes con hemofilia B. Un inhibidor transitorio es aquel que desaparece espontáneamente en 6 meses pese a continuar su exposición habitual al factor.

19.4. Tipos de inhibidor

Se considera que un inhibidor es positivo cuando su título es superior a 0.6 unidades Bethesda (UB) en el caso del FVIII y de 0.3 UB para el FIX. Los inhibidores se consideran de bajo título cuando éste es inferior a 5 UB mientras que son título alto cuando su concentración plasmática es ≥ 5 UB. Por otra parte, se clasifican como de baja o alta respuesta cuando los títulos del inhibidor permanecen < 5 UB o ≥ 5 UB al cabo de 4-7 días de exposición a FVIII (fenómeno conocido como respuesta amnésica). Los inhibidores de alta respuesta constituyen alrededor del 50-75 % del total de los que aparecen en hemofílicos A y la inmensa mayoría de los que se desarrollan en el contexto de la hemofilia B.

19.5. Aspectos clínicos de los inhibidores en hemofilia

En hemofilias graves la aparición de un inhibidor no aumenta la frecuencia de episodios hemorrágicos; por tanto, no existe un cambio en el patrón clínico del paciente. Lo que sí se pone de manifiesto es una mayor dificultad en el tratamiento de dichos episodios hemorrágicos por una peor respuesta al tratamiento habitual.

Sin embargo, en casos de hemofilia moderada o leve en los que la clínica hemorrágica es poco manifiesta o principalmente limitada a traumatismos o cirugías sí puede existir un cambio en el perfil clínico del paciente, el cual pasa a sufrir episodios hemorrágicos con una frecuencia que recuerda más al de la hemofilia grave. Este cambio en el patrón clínico se debe a una reacción cruzada entre el inhibidor y el FVIII del paciente que se traduce en un nivel de FVIII:C residual < 0.01 UI/mL (1 UI/dL; 1 %). La sintomatología hemorrágica de los pacientes con hemofilia moderada o leve recuerda más al patrón clínico de la hemofilia A adquirida con predominio de complicaciones hemorrágicas mucocutáneas, urogenitales y digestivas que pueden ser muy graves e incluso mortales.

Los inhibidores frente al factor IX presentan algunas peculiaridades clínicas que merece la pena destacar; así, dichos inhibidores pueden dar reacciones de tipo anafiláctico, sobre todo en pacientes genéticamente predispuestos (portadores de grandes deleciones), aun en el caso de que sean de título bajo. En vista de la posibilidad de desarrollar estos acontecimientos adversos durante las primeras exposiciones al factor se

recomienda que las primeras 20 dosis se administren dentro del ámbito hospitalario. Este tipo de reacciones deben también tenerse en cuenta a la hora de planificar el tratamiento de episodios hemorrágicos o de inmunotolerancia.

Recomendamos:

- *Administrar las primeras 20 dosis de FIX en hemofílicos B con inhibidor en un entorno hospitalario debido a la posibilidad de reacciones anafilácticas (sobre todo en casos genéticamente pre-dispuestos, con grandes deleciones).*

19.6. Diagnóstico de los inhibidores

19.6.1. Vigilancia de la aparición de inhibidores

De un modo característico los inhibidores aparecen durante las etapas iniciales del tratamiento de un paciente (durante las primeras 20 dosis en un 79 % de los casos y en las primeras 75 en el 21 % restante), tras tratamientos intensivos (de más de 5 días a dosis altas) y en ocasiones en las que la administración de factor coincide con fenómenos inflamatorios que estimulan el sistema antigénico como vacunaciones, episodios hemorrágicos graves, cirugías o infecciones. La aparición de inhibidores tras exposiciones intensivas a factor (típicamente después de intervenciones quirúrgicas mayores) fuera de los mencionados períodos terapéuticos iniciales es más característica de las formas no graves de hemofilia; en estas, además, los inhibidores suelen aparecer a edades más tardías.

La detección precoz de los inhibidores es fundamental para evitar las respuestas amnéticas y permitir el inicio del tratamiento de inmunotolerancia sin demora. También permite evitar el uso de tratamientos insuficientes en pacientes que pudieran presentar un inhibidor aun no diagnosticado.

Los inhibidores pueden sospecharse clínicamente en aquellos casos en los que deja de producirse una respuesta al tratamiento sustitutivo habitual o bien detectarse como consecuencia de un escrutinio periódico de inhibidores recomendado en ciertas circunstancias:

- Durante las primeras etapas de la exposición al factor en hemofilia grave: semanalmente durante las primeras 20 exposiciones y cada 3 meses entre los días 50 y 150; posteriormente cada 6 meses en hemofílicos graves. En hemofilia B grave tras la exposición 150 sólo se debe hacer si está clínicamente indicado.
En caso de que se haya iniciado un tratamiento con emicizumab y se administre FVIII a demanda mensualmente tras cada exposición a FVIII durante las primeras 50 exposiciones y posteriormente cada 3-6 meses.
- Con anterioridad a cualquier cirugía o exploración invasiva.
- Como seguimiento de la eficacia de un tratamiento de inmunotolerancia.
- En hemofilia A moderada o leve tras (4 semanas después) una exposición intensiva a FVIII (más de 5 días consecutivos) o bien después de cada exposición al factor en caso de existir mutaciones con riesgo aumentado de formación de inhibidores o historia familiar de inhibidores.
- En hemofilia B grave de modo periódico durante los primeros 6-12 meses de tratamiento (después anualmente) y tras la aparición de una reacción anafiláctica (antes de administrar de nuevo FIX).

Recomendamos:

- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores mensualmente durante las primeras 50 exposiciones y cada 3 meses entre los días 50 y 150; posteriormente cada 6 meses en hemofílicos A graves indefinidamente. En hemofilia B grave tras la exposición 150 sólo se debe hacer si está clínicamente indicado.*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores con anterioridad a cualquier cirugía o exploración invasiva.*
- *Debe hacerse un cribaje trimestral de inhibidores durante los primeros 6 meses tras un cambio de tratamiento sustitutivo.*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia A moderada o leve tras una exposición intensiva (4 semanas después) a FVIII.*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia moderada o leve después de cada exposición al factor en caso de existir*

mutaciones con riesgo aumentado de formación de inhibidores o historia familiar de inhibidores.

- Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia B de modo periódico durante los primeros 6-12 meses de tratamiento (después anualmente) y tras la aparición de una reacción anafiláctica (antes de administrar de nuevo FIX).

19.6.2. Diagnóstico de laboratorio de los inhibidores

El diagnóstico de laboratorio de los inhibidores de la coagulación incluye los test de cribado y aquellos de cuantificación del inhibidor.

Tests de cribado

Entre los mismos podemos destacar los tests de mezclas (Figura 10) o el test de Kasper (Figura 11).

FIGURA 10. Test de mezclas

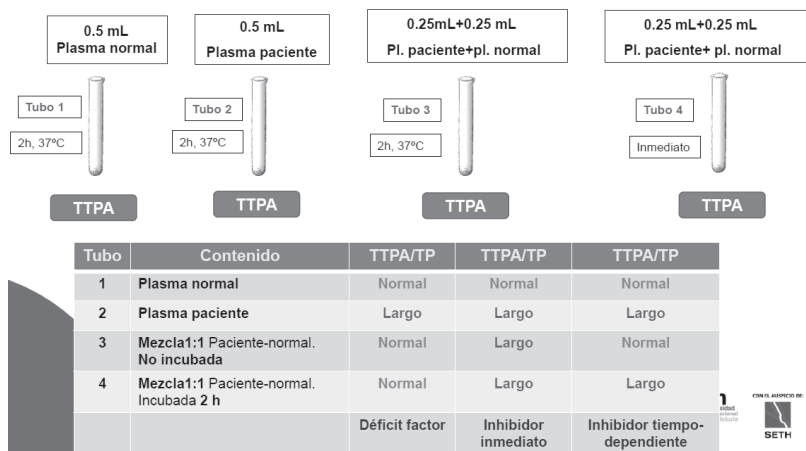
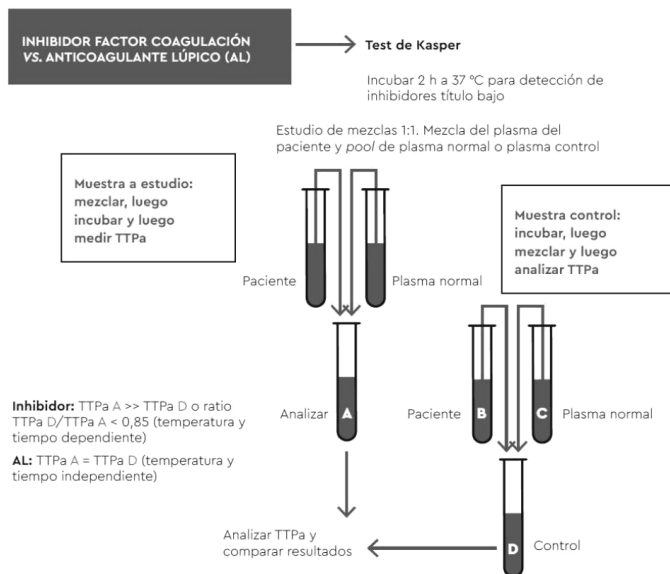


FIGURA 11. Test de Kasper



Métodos de cuantificación

El diagnóstico de laboratorio de los inhibidores debe realizarse tras un período de no exposición al factor suficiente (al menos 72 horas) para que los niveles de factor sean los basales con el fin de evitar falsas negatividades para inhibidores de título bajo provocadas por factor circulante residual. En caso de que no pueda respetarse este período de “lavado” puede recurrirse al calentamiento de la muestra del paciente durante 30 minutos a 56 °C lo cual produce una separación de los complejos antígeno-anticuerpo y una desnaturalización del FVIII; la posterior centrifugación de la muestra reduce los niveles de FVIII por debajo de 1 UI/dL.

Los test funcionales se basan en el principio de la comparación entre la actividad factorial residual en una mezcla que contiene plasma del paciente y una fuente de FVIII o FIX (plasma normal) con aquella de una mezcla control de un diluyente y una fuente de factor preparadas e incubadas en paralelo (2 h y 5 minutos para inhibidores frente al FVIII y FIX respectivamente).

El método más empleado para el diagnóstico y titulación de los inhibidores es el método Bethesda coagulativo. Consiste en la comparación del FVIII o IX residual existente en dos tubos que contienen una mezcla a partes iguales de plasma normal con una solución tampón (tubo control) y plasma normal con plasma del paciente (tubo problema) incubados a 37 °C durante 2 horas (5 minutos si se trata de inhibidores frente al FIX, de acción inmediata). Cuando la actividad residual del FVIII o FIX es <25 % se realizan distintas diluciones del plasma del paciente y se vuelven a determinar los niveles de factor hasta encontrar aquella en la que el factor residual se aproxima el máximo posible al 50 % (Fig. 3 y 4). Una unidad Bethesda (UB) es la cantidad de anticuerpo que es capaz de inhibir el 50 % del FVIII o FIX presente en plasma normal. Un inhibidor con un título ≥ 0.6 UI/mL debe considerarse como clínicamente significativo.

FIGURA 12. Esquema que representa el método Bethesda de diagnóstico y cuantificación de inhibidores

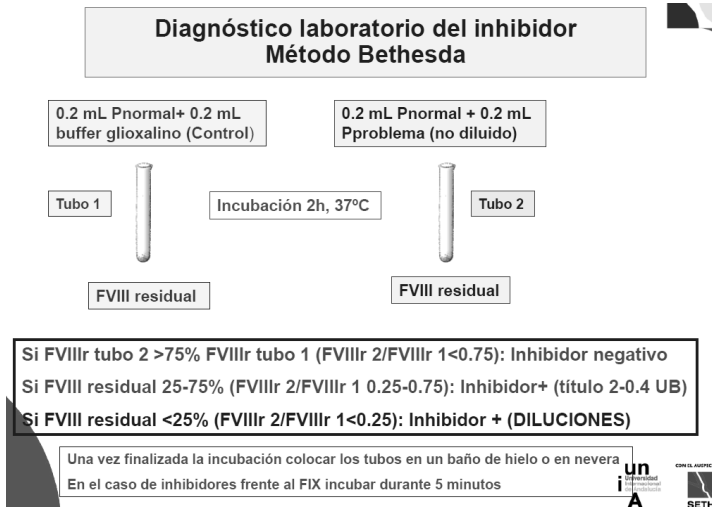


FIGURA 12. Esquema que representa el método Bethesda de diagnóstico y cuantificación de inhibidores (CONTINUACIÓN)

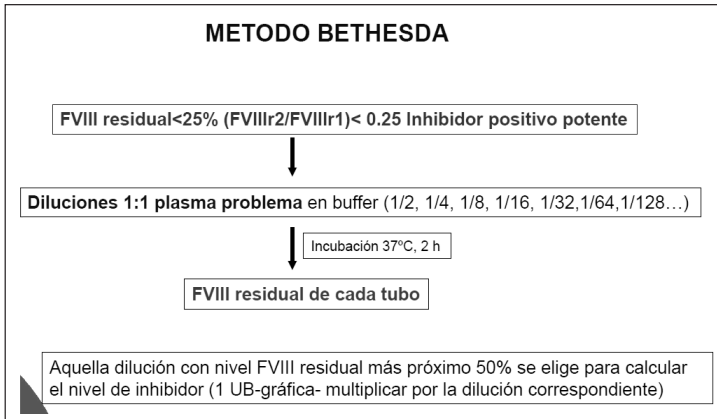
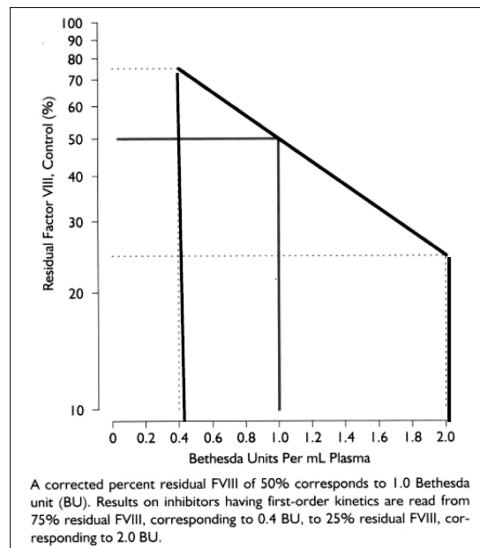


FIGURA 13. Gráfico que representa los ejes para el cálculo del título de inhibidor (UB/mL)



Este método tiene el inconveniente de su considerable variabilidad en los resultados en diferentes laboratorios y la escasa especificidad para el diagnóstico de los inhibidores de bajo título (0-0.8 UB). Con el fin de mejorar este aspecto se introdujo la modificación de Nijmegen en la cual se reduce la inactivación del FVIII durante la prueba (aumentando así la estabilidad del mismo y reduciendo la frecuencia de falsos positivos) tamponando el pH para mantenerlo en 7.4 y aumentando la concentración de proteínas en la mezcla mediante la sustitución del tampón de la mezcla control por plasma deficitario en FVIII (o FIX) o una solución de albúmina al 4 % (Fig. 14 y 15). Es recomendable que el plasma deficitario empleado para la determinación de inhibidores según esta modificación contenga más de un 50 % de factor von Willebrand.

FIGURA 14. Esquema que representa la modificación de Nijmegen del método Bethesda de diagnóstico de inhibidores

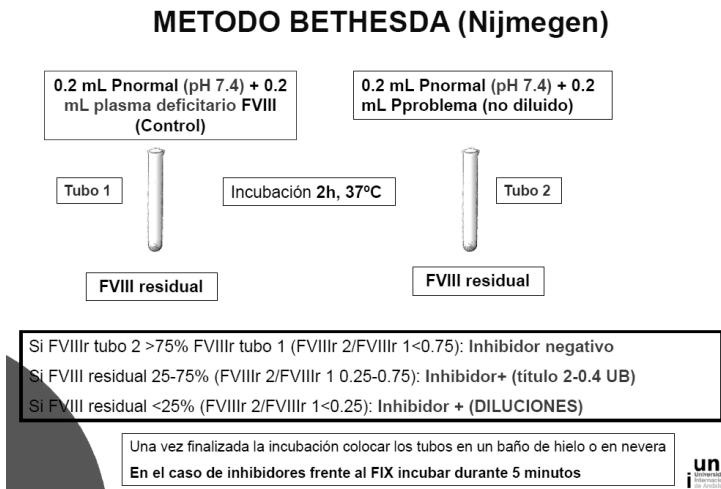
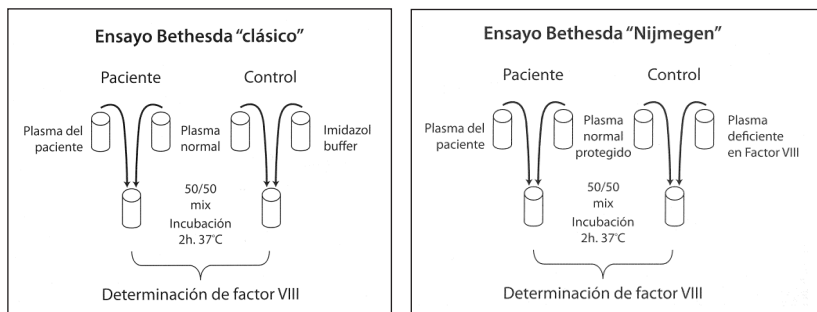


FIGURA 15. Gráfico comparativo del método de Bethesda clásico y con la modificación de Nijmegen



En un paciente que se encuentra en tratamiento profiláctico (20-50 UI/kg a días alternos) el hallazgo de un nivel mínimo de factor medible antes de la siguiente dosis puede interpretarse como un cribado de inhibidores negativo, puesto que probablemente se asocia a una vida media > 7 h.

Existe una versión cromogénica del método Bethesda que reduce la probabilidad de interferencias (por heparina o anticoagulante lúpico por ejemplo), aumentando así la precisión y la especificidad de la técnica (reduciendo, por tanto, la proporción de falsos positivos), en especial en aquellos casos con título bajo de inhibidor (< 2 UB para FVIII, < 1 UB para FIX).

En el caso de que el paciente se encuentre en tratamiento con emicizumab debe emplearse un método Bethesda cromogénico que contenga FIXa y FX bovinos (el método coagulativo no es interpretable).

La detección de inhibidores puede llevarse a cabo también por una técnica de ELISA, mucho más sensible (puede detectar inhibidores de hasta 0.03 UB) y que permite detectar las subclases de IgG implicadas. Detectan tanto anticuerpos inhibidores como no inhibidores y no son una alternativa a los tests funcionales, pero pueden emplearse como cribado para detectar qué pacientes precisan un test de inhibidores o confirmar la presencia de un inhibidor específico.

Recuperación in vivo (RIV)

La RIV del FVIII se calcula restando a los niveles post-infusión (15 minutos después) los previos a la misma; se expresa dividiendo dicha diferencia (en UI/dL) entre la dosis infundida en UI/kg y se ve afectada por la presencia de un inhibidor. Se considera que la recuperación está disminuida cuando el nivel del FVIII alcanzado es inferior al 66 % del esperado. Carece de un valor importante para medir la potencia de un inhibidor, pero sí es útil para guiar el tratamiento sustitutivo de los episodios hemorrágicos.

Estudios de vida media del FVIII/FIX

Constituyen el método más sensible de medir y cuantificar un inhibidor, pero difícil de aplicar en la práctica clínica habitual. Se considera por consenso que en un niño menor de 3 años existe un inhibidor frente al FVIII cuando la vida media del mismo es inferior a 7 horas. No existe un consenso similar para el FIX puesto que se desconoce la vida media precisa del mismo (puede oscilar entre 29-43 h para el FIX plasmático y 18-24 h para el recombinante). Para los estudios farmacocinéticos se infunden 50 UI/kg de FVIII o 75 UI/kg de FIX tras 3 días sin tratamiento y se extraen muestras basales y a los 10-15 min, 30 min., 1,3,6,9,24,28,32 y 48 h post-infusión de FVIII (en el caso del FIX se extrae una muestra adicional a las 72 h). Como forma más pragmática de valorar de modo subrogado la farmacocinética normal puede considerarse un valor de FVIII ≥ 1 UI/dL a las 48 h en un individuo que recibe una profilaxis estándar (20-50 UI/kg a días alternos).

Recomendamos:

- *El diagnóstico de laboratorio de los inhibidores frente al FVIII y FIX debe realizarse mediante el método Bethesda, preferiblemente aplicando la modificación de Nijmegen y por metodología cromogénica.*
- *Un inhibidor con un título ≥ 0.6 UI en hemofilia A o ≥ 0.3 en hemofilia B debe considerarse como clínicamente significativo.*
- *En pacientes en tratamiento con emicizumab debe emplearse un método Bethesda cromogénico que contenga FIXa y FX bovinos.*

- *La vida media del FVIII indicativa de la existencia de un inhibidor debe ser < 7 horas.*
- *Sugerimos una forma pragmática de valorar de modo subrogado la farmacocinética normal puede considerarse un valor de FVIII \geq 1 UI a las 48 h en un individuo que recibe una profilaxis estándar (20-50 UI/kg a días alternos).*
- *La recuperación in vivo no es método útil para la valoración de la potencia de un inhibidor, pero es útil para guiar el tratamiento sustitutivo.*

19.7. Factores de riesgo para la aparición de inhibidores

La frecuencia de aparición de inhibidores está relacionada con dos tipos de factores, unos de tipo genético y otros de carácter no genético.

19.7.1. Factores genéticos

Tipo de defecto genético

Constituye el tipo de factor de riesgo mejor conocido. Existen defectos genéticos considerados de alto riesgo, entre los cuales la prevalencia de inhibidores supera el 30 % y que incluyen las grandes deleciones, mutaciones sin sentido (*nonsense*) y la inversión del intrón 1 y del intrón 22; esta última es la mutación más frecuentemente asociada a la hemofilia A grave (40-50 %), en especial en el grupo con inhibidores (50-60 %). Todos estos defectos moleculares producen un grave déficit de producción de FVIII.

Por otra parte, existe otro grupo de defectos genéticos que conllevan una pérdida de función, pero no una ausencia completa de FVIII y cuyo riesgo de aparición de inhibidores es inferior a un 10 % (grupo de bajo riesgo). Entre los mismos se encuentran las pequeñas deleciones/inserciones y las mutaciones puntuales (*missense*) con cambio de aminoácido y en los lugares de procesamiento del ARN. En los casos de hemofilia A moderada y leve el riesgo es, por lo general, bajo, si bien algunas mutaciones se asocian con un aumento del riesgo (Arg593Cys y Trp2229Cys en las que el riesgo de inhibidor alcanza el 40 %).

También se ha descrito en algunas series una cierta relación (débil, en cualquier caso) entre los antígenos del sistema HLA de clase I y II y el riesgo de desarrollar inhibidores. Se han descrito fenotipos HLA que aumentan el riesgo de inhibidores y otros que parecen tener un cierto efecto protector (*Tabla 20*).

Se ha sugerido también una cierta relación entre ciertos polimorfismos genéticos del gen TNF- α (308A/A) e IL-10 (alelo 134) en la formación de inhibidores o en la protección frente a la misma (alelo 318T del gen CTLA-4) en hemofilia A.

En hemofilia B la aparición de inhibidores es un hecho prácticamente exclusivo de las formas graves y se asocia fundamentalmente a las grandes deleciones y, en menor medida, a las mutaciones sin sentido (*nonsense*).

Otros marcadores indirectos del riesgo genético de desarrollar un inhibidor son la historia familiar de inhibidores (sobre todo en familiares de primer orden), la etnia (la etnia negra posee un riesgo entre 2 y 3.5 veces superior a la blanca) y la gravedad de la hemofilia.

TABLA 20. Relación entre alelos HLA y riesgo de aparición de inhibidores

Alelo	Inhibidor +	Inhibidor-	RR
A3	37.85%	21%	2.2
B7	48.3%	19.1%	4.0
C7	58.6%	38.1%	2.3
DQA0102	30.4%	19.1%	2.2
DQB0602	31%	19.1%	2.7
DR15	32.8%	20.2%	1.9
C2	3.4%	14.3%	0.2
DQA0103	1.7%	14.3%	0.1
DQB0603	0.0%	7.1%	0.1
DR13	1.7%	10.7%	0.1

Recomendamos:

- *Debe realizarse estudio genético en todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la hemofilia con el fin de estimar el riesgo de desarrollo de inhibidores en cada paciente.*

19.7.2. Factores no genéticos

Si bien la influencia de los genes implicados en la hemofilia y en la respuesta inmune es clara existen también otras variables relacionadas con el tratamiento que juegan un papel, como lo demuestran las discordancias descritas en el desarrollo de inhibidores en gemelos homocigotos.

Edad de la primera exposición al factor

Existen datos publicados por diversos grupos que sugieren que cuanto más precozmente se inicia la exposición al factor mayor es el riesgo de aparición de inhibidores, si bien no existe unanimidad a este respecto. Se postula que la edad de la primera infusión podría más bien ser un marcador indirecto de gravedad de la enfermedad que un factor de riesgo en sí.

En hemofílicos A graves el riesgo es mayor por debajo de los 5 años y por encima de los 60; en los casos leves el riesgo se incrementa con la edad.

TABLA 21. Aparición de inhibidores según la edad de 1ª exposición

	0-6 meses	6-12 meses	> 12 meses
Lorenzo <i>et al.</i> (2001)	41 %	29 %	12 %
Van der Bom (2003)	34 %	20 %	13 %
CANAL (2007)	35 %	23 %	20 %

Modo de administración

Se ha sugerido que el uso de la infusión continua se asocia a un aumento en la incidencia de inhibidores, aunque los datos no son concluyentes.

Tipo de producto

Ha sido muy debatido el hecho de que los concentrados recombinantes se asocien a un incremento en la incidencia de inhibidores en pacientes previamente no tratados (PUPs). Los datos publicados ofrecen datos discordantes, por lo que la valoración global de la información disponible no permite hoy por hoy afirmar dicha asociación. El estudio internacional, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado SIPPET analizó la inmunogenicidad de concentrados de origen plasmático y recombinante durante los primeros 50 días de exposición en PUPs A graves o mínimamente tratados. El estudio concluyó que la tasa de inhibidores encontrados fue mayor en PUPs que recibieron concentrados de FVIII recombinante que en aquellos que recibieron concentrados de FVIII/FvW de origen plasmático (44,5 % *vs* 26,7 % para todos los inhibidores; 28,4 % *vs* 18,5 % para inhibidores de alto título. Los nuevos factores recombinantes no fueron incluidos y, por tanto, no es posible sacar conclusiones sobre sus riesgos relativos.

El estudio RODIN concluyó, sin embargo, que el riesgo de aparición de inhibidores en PUPs era similar con productos plasmáticos que recombinantes, que el contenido de FvW del concentrado no era relevante en este aspecto y que el cambio de un tipo de producto a otro no constituía un factor de riesgo; sin embargo, se observó que los pacientes tratados con productos recombinantes de 2ª generación tenían un riesgo un 60 % mayor que los tratados con concentrados de 3ª generación (en ambos casos concentrados recombinantes de molécula completa).

La EMA/AEMPS concluyen que no existe evidencia científica que avale recomendar el uso preferente de factores plasmáticos o recombinantes.

Respecto a los concentrados de vida media larga existe la posibilidad teórica de que su inmunogenicidad sea menor a los de vida media estándar si bien no existen datos sólidos al respecto. En PUPs alguno de estos nuevos productos (rFVIIIIFc, estudio en fase III PUP A-LONG) ha comunicado una incidencia total de inhibidores del 31,1 % y del 15,6 % para los de alto título (≥ 5 U), menor de la que se había comunicado anteriormente.

Profilaxis versus tratamiento a demanda

Existen datos publicados a favor del efecto protector de la profilaxis, si bien la mayor parte de los mismos proceden de estudios retrospectivos y ofrecen datos contradictorios. El estudio CANAL concluyó que la profilaxis se asociaba a una reducción de un 60 % del riesgo de aparición de inhibidores; a la misma conclusión llega el reciente estudio RODIN (reducción de un 32 % de dicho riesgo y un 42 % en los de título alto), si bien dicha reducción del riesgo es mucho más acusada en el caso de los pacientes de bajo riesgo genético que en los genotipos de alto riesgo.

Se ha postulado que, en pacientes con hemofilia A sin inhibidor tratados con emicizumab, la administración de dosis bajas de FVIII hasta alcanzar 75 exposiciones puede inducir un cierto grado de tolerancia y reducir el riesgo de desarrollo de inhibidores.

Intensidad del tratamiento

La intensidad del tratamiento sustitutivo es un factor de riesgo bien conocido para la formación de inhibidores en pacientes con hemofilia leve o moderada. En hemofílicos graves la relación entre tratamiento intensivo e inhibidores se produce fundamentalmente durante los primeros meses de exposición al factor. En el estudio CANAL los hemofílicos A graves que recibieron FVIII durante 5 o más días consecutivos debido a un episodio hemorrágico o cirugía durante la primera exposición presentaron un riesgo de aparición de inhibidor 3 veces mayor que los que lo recibieron durante menos de 3 días (56 % *versus* 19 %).

Factores relacionados con la activación del sistema inmune

La exposición al factor coincidiendo con circunstancias clínicas que activan el sistema inmune y modifican los niveles de citocinas y moléculas inmunomoduladoras (“señales de peligro”) podría favorecer el desarrollo de inhibidores; dichas circunstancias, en general, suponen reacciones de tipo inflamatorio o de lesión tisular y pueden ser fenómenos inflamatorios, infecciones bacterianas o víricas, vacunas (se recomienda su administración por vía subcutánea), intervenciones quirúrgicas, hemorragias importantes o extravasaciones de factor.

Se ha descrito y publicado un sistema de puntuación que separa diversos grupos de riesgo de desarrollo de inhibidores y que tiene en cuenta 3 factores: la historia familiar de inhibidores (2 puntos), la presencia de una alteración genética de alto riesgo (2 puntos) y la administración de un tratamiento inicial intensivo (3 puntos). En virtud de estos factores de riesgo se pueden clasificar diversos grupos de riesgo que vienen recogidos en la tabla 3 junto a la probabilidad de aparición de un inhibidor en cada uno de ellos.

TABLA 22. Sistema de puntuación para la estratificación del riesgo de desarrollo de inhibidores

Puntos score	Probabilidad	Historia familiar inhibidores	Alteración genética	Tratamiento intensivo inicial
0	0.09	Ausente	Bajo riesgo	Ausente
2	0.22	Ausente	Alto riesgo	Ausente
3	0.36	Ausente	Bajo riesgo	Presente
4	0.47	Presente	Alto riesgo	Ausente
5	0.63	Ausente	Alto riesgo	Presente
7	0.84	Presente	Alto riesgo	Presente

Alteraciones genéticas alto riesgo: Grandes deleciones, mutaciones sin sentido, inversiones del intrón 22 e intrón 1.

Alteraciones genéticas bajo riesgo: Pequeñas deleciones, mutaciones *misense*, otras mutaciones.

En resumen, el perfil de riesgo más característico para la aparición de un inhibidor sería un hemofílico A grave (generalmente un niño), con una predisposición genética, durante los primeros meses de tratamiento y, sobre todo, si la primera exposición es intensiva.

Recomendamos:

- *Debe evaluarse al diagnóstico el perfil de riesgo de aparición de inhibidores de cada nuevo hemofílico.*
- *No existe evidencia de que los concentrados de FVIII recombinantes (de vida media estándar o larga) aumenten el riesgo de*

aparición de inhibidores con respecto a los plasmáticos, por lo que estos son la primera opción terapéutica.

- *El tratamiento profiláctico reduce la incidencia de aparición de inhibidores, sobre todo en pacientes con perfil genético de bajo riesgo, por lo que es el tratamiento estándar.*
- *Debe evitarse en lo posible la exposición intensiva al factor (> 3-5 días) durante las primeras semanas tras el diagnóstico.*
- *Debe evitarse en lo posible la exposición a FVIII/FIX de modo concomitante con procesos inflamatorios agudos (infecciones, vacunas) o que supongan destrucción tisular (cirugía, extravasación de factor). Deben administrarse las vacunas por vía subcutánea por este motivo.*
- *En aquellos casos de hemofilia A sin inhibidor tratados con emicizumab el uso de dosis bajas del mismo hasta un total de 75 exposiciones es una posible estrategia para conseguir tolerancia frente al FVIII.*

19.8. Tratamiento de los inhibidores en hemofilia

El tratamiento de los inhibidores es complejo y comprende varios aspectos:

- La erradicación del inhibidor mediante tratamientos de inmunotolerancia
- El tratamiento de los episodios hemorrágicos
- La profilaxis de los tratamientos hemorrágicos. En la actualidad emicizumab es el tratamiento de elección en estas situaciones

19.8.1. Tratamientos de inmunotolerancia (TIT)

La erradicación del inhibidor constituye el objetivo fundamental. Esto sólo puede conseguirse mediante la administración frecuente y prolongada de concentrados de factor. Se han descrito tasas de éxito elevadas (70-80 %) en hemofilia A con esquemas de tratamiento muy dispares, sin que existan bases firmes que nos indiquen cuáles son los más eficaces o posean una mejor relación coste-eficacia dado que la mayor parte de los datos conocidos proceden de análisis retrospectivos, de series cortas o

estudios de diseño inadecuado. La tasa de éxitos en hemofilia A no grave es menor; lo mismo ocurre en hemofilia B (30 % éxitos).

En hemofilia A se debe iniciar el TIT en el momento en el que se detecta el mismo con independencia del título. En hemofilia B existe menos evidencia al respecto si bien se suele seguir el criterio empleado en hemofilia A.

La erradicación del inhibidor es un proceso continuo en el que para considerar como adecuada la evolución del tratamiento se deben ir cumpliendo una serie de objetivos progresivos que pueden resumirse por orden cronológico de la siguiente manera: erradicación del inhibidor (comprobada mediante el método Bethesda), normalización de la recuperación del factor (> 66 %), normalización de la vida media del factor (> 6-7 h en el caso del FVIII) y, por último, ausencia de respuesta amnésica cuando el paciente se ve expuesto de nuevo al factor.

Es muy importante evitar en lo máximo posible la interrupción del TIT y aplicar el protocolo de tratamiento lo más rigurosamente posible, puesto que la posibilidad de respuesta inicial es mucho mayor que la del tratamiento de rescate. Los TIT deben ser monitorizados por centros de referencia en hemofilia. El seguimiento de estos pacientes debe ser mensual y debe consistir en una valoración clínica y una determinación de los niveles del inhibidor.

Los mecanismos de desarrollo de inmunotolerancia siguen sin ser bien conocidos, habiéndose propuesto la delección clonal, la inducción de los linfocitos T supresores y la síntesis de anticuerpos anti-idiotipo.

La disponibilidad de emicizumab, efectivo para la prevención de hemorragias, puede obviar la necesidad de regímenes de TIT a dosis altas. Sin embargo, el principal argumento utilizado a favor de mantener la estrategia de erradicación del inhibidor se basa en que los pacientes que reciben emicizumab todavía van a requerir en algún momento tratamiento hemostático para el control de potenciales hemorragias, traumatismos o procedimientos quirúrgicos.

Emicizumab reduce significativamente la frecuencia de episodios hemorrágicos en comparación con la profilaxis con agentes *bypass* en hemofílicos con inhibidor, aligerando además la carga terapéutica en estos casos debido a su administración subcutánea cada 1, 2 o 4 semanas (según indicaciones de ficha técnica).

Las guías británicas de la UKHCDO para el TIT en hemofílicos A con inhibidor son las más seguidas en la actualidad y viene resumidas en la *figura 16* y *tabla 23*.

FIGURA 16. Algoritmo británico de tratamiento en hemofílicos A con inhibidores (UKHCDO)

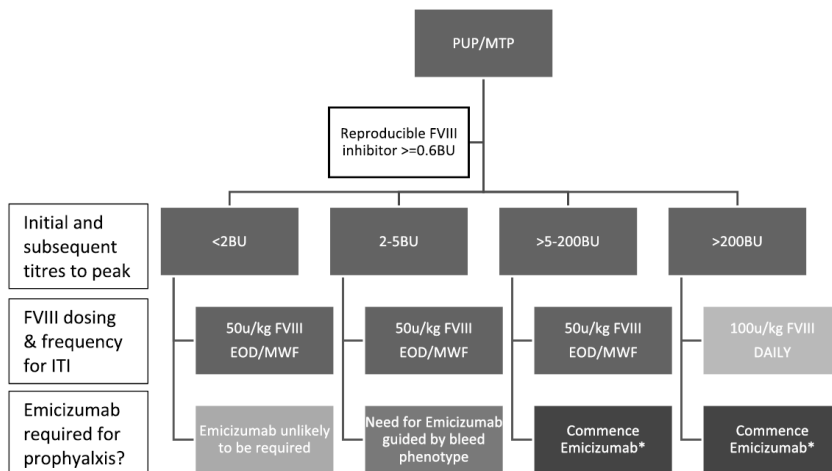


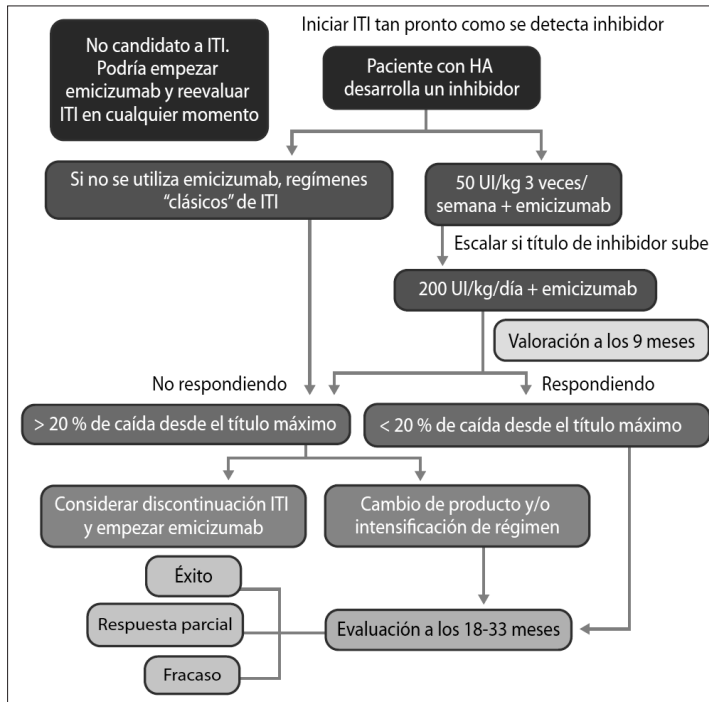
TABLA 23. Recomendaciones del UKHCDO para el TIT

Título inhibidor*	Actitud terapéutica
< 2 UB	FVIII 50 UI/kg L-X-V. Emicizumab sólo si sangrado intercurrente y/o pico >2 UB.
2-5 UB	FVIII 50 UI/kg L-X-V. Emicizumab según fenotipo hemorrágico
> 5-200 UB	FVIII 50 UI/kg L-X-V. Aumentar a 100UI/kg/día si título sube>200 UB Emicizumab en todos los casos
> 200 UB	FVIII 100 UI/kg/día Emicizumab en todos los casos

*Inicial y posterior

Se ha descrito un régimen de TIT conocido como “protocolo de Atlanta” en pacientes pediátricos con inhibidor que consiste en el uso de emicizumab a la dosis de carga recomendada de 3 mg/kg/semana durante cuatro dosis, seguidas de 1,5 mg/kg/semana o 3 mg/kg/2 semanas para mantenimiento y TIT con cualquier FVIII recombinante o plasmático a dosis de 50 a 100 UI/kg 3 veces por semana comenzando 4 semanas o más después del inicio de emicizumab. La profilaxis con emicizumab puede representar una opción que favorezca regímenes de TIT a dosis bajas. El grupo FIT (Future of Immunotolerance Treatment) ha propuesto un algoritmo para ITI (*Figura 17*).

FIGURA 17. Propuesta de algoritmo para el tratamiento de los inhibidores frente al FVIII (extraído de Guías Españolas para el manejo del paciente con hemofilia; 2022)



Fuente: Adaptado de Carcao M. *et al. Haemophilia*, 2019; 25: 676-684.

La evidencia disponible en cuanto a la erradicación del inhibidor en hemofilia B es escasa. El éxito del TIT en hemofilia B es menor que en hemofilia A (entre el 13 y el 31 %). Este puede valorarse en aquellos pacientes con títulos altos de inhibidor o inadecuada respuesta clínica a las infusiones de FIX, pero, dadas las potenciales reacciones anafilácticas al FIX, el riesgo de síndrome nefrótico y la baja probabilidad de alcanzar tolerancia inmune se suele recomendar no realizar TIT o hacerlo con extremada precaución, adoptando protocolos de desensibilización o combinando la infusión de concentrados de FIX con inmunosupresión (rituximab, micofenolato, dexametasona).

Recomendamos:

- *Todo paciente con hemofilia A que desarrolla un inhibidor debe iniciar un TIT lo más precozmente posible tras el diagnóstico del mismo inhibidor y con independencia de su título.*
- *Los TIT deben ser instaurados y monitorizados por o en coordinación con centros de referencia para el tratamiento de la hemofilia.*
- *La erradicación del inhibidor requiere el empleo de concentrados de factor de modo prolongado y siguiendo rigurosamente un protocolo terapéutico.*
- *Debe evitarse en lo posible la interrupción del TIT puesto que esto reduce las posibilidades de erradicación del inhibidor.*
- *El proceso con éxito de erradicación del inhibidor debe seguir unos pasos secuenciales: desaparición del inhibidor (comprobada mediante el método Bethesda), normalización de la recuperación del factor (> 66 %), normalización de la vida media del factor (> 6-7 h en el caso del FVIII) y, por último, ausencia de respuesta amnésica cuando el paciente se ve expuesto de nuevo al factor.*
- *El tratamiento con emicizumab no excluye la necesidad de un TIT.*
- *El uso concomitante de emicizumab y dosis bajas de FVIII (protocolo de Atlanta) puede resultar en una menor carga de tratamiento y una reducción de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A e inhibidor.*

Los factores pronósticos de respuesta al TIT pueden ser clasificados en factores relacionados con el paciente y otros relacionados con el tratamiento administrado.

Factores relacionados con el paciente

El factor pronóstico de éxito más importante es el título del inhibidor inmediatamente anterior al inicio del tratamiento (< 10 o, mejor aún, < 5 UB) tal y como se confirma a partir de los datos del Registro Internacional y Norteamericano de Inmunotolerancia; en este último, aquellos pacientes con títulos < 10 UB la tasa de éxito era del 85 % en un período medio de 11 meses frente a otra del 33 % y 15 meses cuando los títulos eran superiores a ese valor. La tendencia mayoritaria actual es iniciar el TIT en el momento de detectar el inhibidor con independencia del título del mismo. Existe un consenso general en considerar el fracaso del TIT en aquellos casos en los que no se alcanza el éxito del mismo al cabo de 2-3 años desde su inicio.

Los títulos máximos del inhibidor muy elevados durante el TIT (> 250 UB) o durante la evolución del paciente (> 200 UB) también constituyen un factor adverso; en aquellos pacientes con un título > 500 UB el TIT suele fracasar.

El papel de la edad al inicio del tratamiento ha sido controvertido, pero, en general, no parece tener gran influencia en los resultados.

Con respecto a la relación entre los defectos genéticos y los resultados del TIT los resultados del estudio PROFIT indican que la relación existente entre el genotipo del FVIII y el riesgo de aparición de inhibidores se extiende también entre el tipo de defecto genético del gen del FVIII y los resultados del TIT; así, los peores resultados se obtienen en hemofílicos con grandes deleciones.

Factores relacionados con el tratamiento

El más importante son la dosis de FVIII a emplear en el TIT. Teniendo en cuenta la ausencia de evidencias firmes en este aspecto, podemos afirmar que la importancia de dosis más altas ($> 100-200$ UI/kg/día) es mayor en aquellos casos con mal pronóstico (títulos de inhibidor > 10 UB, títulos máximos > 200 UB); en estos casos la tasa de respuesta con estas dosis

es mayor y el tiempo hasta alcanzar dicha respuesta es menor. En casos de mejor pronóstico la importancia de las dosis es menor. El estudio aleatorizado internacional de inmunotolerancia (estudio ITI) se diseñó para intentar comparar los resultados de las dosis altas (200 UI/kg/día) y bajas (50 UI/kg 3 veces por semana) de FVIII e incluía niños menores de 8 años con inhibidores de título < 10 UB al inicio del TIT y máximo de 5-200 UB de menos de 2 años de evolución. El estudio se cerró prematuramente por cuestiones de seguridad dado que se produjo un mayor número de episodios hemorrágicos articulares y extraarticulares en la rama de dosis bajas; en el momento del cierre del estudio no había podido demostrarse una mayor eficacia de ninguno de los dos brazos, pero sí una mayor rapidez (alrededor de un 50 %) en la respuesta en el brazo de dosis altas.

El tipo de FVIII empleado también ha sido objeto de controversia. Si se analizan los resultados de diversos registros no se aprecian diferencias significativas. Algunas series, sobre todo alemanas, alcanzaron mejores resultados con concentrados de origen plasmático ricos en factor von Willebrand (FvW; > 80 %) que con aquellos de origen recombinante (54 %) y que pacientes sin respuesta con concentrados monoclonales o recombinantes alcanzaron una respuesta con productos de origen plasmático. No obstante, la influencia de algunos factores de confusión en estos resultados no puede ser excluida. El papel de FvW podría radicar en la unión y protección del dominio C2 de la acción del inhibidor, prolongando la vida media del FVIII infundido. El registro italiano PROFIT, al igual que otras series, no concluyó que el tipo de concentrado de FVIII fuera un factor predictivo de eficacia. El estudio RESIST comparó un TIT a altas dosis (200 UI/kg/día) en pacientes con inhibidores de mal pronóstico con concentrados recombinantes o de origen plasmático. En general puede emplearse durante el TIT el mismo tipo de concentrado que se usaba con anterioridad al mismo; la opción de derivados de origen plasmático podría formar parte de la estrategia de aquellos pacientes con una mala respuesta inicial. El uso de concentrados de vida media larga (FVIII recombinante con proteína de fusión Fc; efmorocotog alfa; Elocta[®]) para llevar a cabo el TIT se ha analizado en una serie de 16 pacientes en el estudio verITI-8 tratados con dosis altas (200 UI/kg/día FVIIIrFc hasta inducción de tolerancia o máximo de 48 semanas) obteniendo tasas de éxito similares a otros productos (75 % respuestas completas) y con rapidez en la respuesta (mediana 11 semanas), también existen datos preliminares en este sentido en hemofilia B.

También existen datos que avalan que las infecciones de los dispositivos de acceso venoso central pueden aumentar de modo inespecífico los títulos del inhibidor, dificultando o retrasando la consecución de la inmunotolerancia, sobre todo en inhibidores con datos de mal pronóstico; no obstante, las conclusiones del estudio ITI no apoyan la influencia de este factor. Lo mismo puede ser aplicado a otras situaciones inflamatorias o de estímulo del sistema inmune.

Recomendamos:

- *Las probabilidades de éxito del inhibidor pueden estimarse valorando los títulos más altos detectados durante la evolución del inhibidor y los títulos al inicio del TIT (buen pronóstico: < 200 UB y < 10 UB respectivamente).*
- *El empleo de protocolos de TIT que incluyan dosis altas o bajas de FVIII se relaciona con los factores pronósticos existentes al inicio del tratamiento.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT o el título máximo es > 200 UB deben administrarse dosis de 100 UI/kg/día de FVIII en asociación con emicizumab profiláctico.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT o el título máximo es > 5-200 UB deben administrarse dosis de 50 UI/kg a días alternos. En caso de que el título del inhibidor se eleve > 200 UB la dosis FVIII debe elevarse a 100 UI/kg/día. Debe asociarse emicizumab profiláctico.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT o el título máximo es < 5 UB deben administrarse dosis bajas de FVIII (50 UI/kg 3 días por semana). En el caso de que se produzcan episodios hemorrágicos debe asociarse emicizumab.*
- *En general debe continuarse durante el TIT con el mismo concentrado que el paciente estaba recibiendo cuando apareció el inhibidor. Los concentrados de vida media larga también pueden constituir una opción en estos casos.*
- *Las infecciones de los dispositivos de acceso venoso central pueden aumentar los títulos del inhibidor, sobre todo en los casos de mal pronóstico. Los reservorios para acceso venoso central son de elección frente a los catéteres centrales tipo Hickman o Broviac por ser de menor riesgo infeccioso.*

19.8.2. Duración del TIT

Los TIT suelen mantenerse durante un mínimo de 12 meses, pero hay casos en los que se prolongan hasta 2-3 años; nunca debe interrumpirse hasta que se hayan cumplido los criterios de éxito o bien se haya comprobado su fracaso (Tabla 24). En los casos en los que se produce un descenso progresivo del título sin su total eliminación el tiempo de mantenimiento depende del criterio clínico junto a la frecuencia de episodios hemorrágicos (descenso en la frecuencia de los mismos). En general, se tiende a mantener el tratamiento en tanto en cuanto se aprecia descenso en los títulos del inhibidor, aunque éste sea inferior a un 20 % en 6 meses; en este momento si no se cumple este criterio al menos de un modo aproximado se deben aumentar las dosis (en el caso de que fueran < 200 UI/kg/día) o bien cambiar a un tratamiento de 2ª línea si ya se estaba en este nivel de dosis. La tabla 24 recoge los criterios de valoración de respuesta al TIT. Los tratamientos inmunosupresores asociados al TIT no han demostrado beneficio en hemofílicos A graves, por lo que esta práctica no es habitual. Los criterios mencionados de éxito o fracaso del TIT no son aplicables en hemofilia B.

TABLA 24. Criterios farmacocinéticos de valoración de respuesta al TIT

Respuesta completa	Respuesta parcial	Fracaso
Inhibidor no detectable	Título inhibidor < 5 UB y/o	Descenso título inhibidor < 20 % cada 6 meses (tras los 3 meses iniciales) durante el TIT
Recuperación FVIII normal (> 66 % del valor esperado)	Recuperación FVIII < 66 % y/o	o
Vida media FVIII normal* (≥ 7 h)	Vida media FVIII * < 7 h	Ausencia de criterios de respuesta parcial o completa tras 33 meses de TIT
Ausencia respuesta amnésica	Respuesta clínica a las infusiones de FVIII No ↑ título inhibidor > 5 UB durante 6 meses de tratamiento a demanda o 12 meses en profilaxis	

* Evaluada tras un período de 72 h sin tratamiento.

Seguimiento y reducción progresiva de dosis: Una vez diagnosticado el seguimiento inicial de los títulos del inhibidor debería ser semanal con objeto de conocer el pico máximo, para pasar a ser posteriormente mensual (por método Bethesda cromogénico con modificación de Nijmegen y sin período de lavado). Tras alcanzar el TIT puede hacerse un seguimiento mensual (que incluya también niveles mínimos de FVIII) durante 6 meses y después bimensual hasta llegar a un año. La reducción progresiva de las dosis de FVIII durante el TIT debe llevarse a cabo de acuerdo con una serie de logros escalonados que se consiguen durante el curso del tratamiento (en el caso de que se emplee un esquema de altas dosis):

- Cuando el título del inhibidor sea negativo (confirmado en 2 ocasiones separadas por 2 y 4 semanas) se puede considerar la reducción de dosis. En caso de que el inhibidor vuelva a ser detectable o se producen fenómenos hemorrágicos se debe volver a la dosis inicial. Si el inhibidor sigue siendo negativo (tras un período de lavado de 3 días), el FVIII residual detectable a las 48 h y no se producen hemorragias puede reducirse la dosis de modo paulatino.
- Una vez que la vida media del FVIII es > 7 h (FVIII residual a las 48 h de la última dosis > 1 UI/dL tras un período de lavado de 3 días) tras alcanzar la dosis de 50 UI/kg/día, podemos iniciar un tratamiento similar a una profilaxis estándar sin etapa intermedia o bien mantener el tratamiento durante unos meses más hasta suspenderlo de un modo progresivo como forma de transición hacia la profilaxis. Las respuestas completas alcanzadas suelen ser estables y pocos los casos que recaen (menos de un 5 %). El inicio de emicizumab después de un TIT exitoso puede reducir la carga del tratamiento y mejorar la adherencia. Sin embargo, se desconoce la potencial recurrencia del inhibidor en estos casos si la exposición regular a concentrados de FVIII se interrumpe; por este motivo se recomienda mantener una profilaxis estándar con FVIII en asociación a emicizumab en estos casos.

En caso de que se rechace esta profilaxis se debe recomendar al menos una dosis semanal de FVIII para intentar prolongar dicha tolerancia alcanzada.

En hemofilia A moderada o leve la tasa de éxito de los TIT es escasa, así como los resultados publicados; en estos grupos los inhibidores de baja respuesta son más frecuentes, por lo que pueden desaparecer espontáneamente o bien pueden ser útiles y más indicados esquemas de TIT que emplean dosis bajas de FVIII. En este grupo de pacientes el uso de inmunosupresión (corticoides, ciclofosfamida, rituximab, etc.) podría mejorar los resultados.

El grupo de pacientes con hemofilia B posee características especiales que deben ser consideradas. Por una parte los TIT en estos pacientes pueden ser considerados de riesgo (sobre todo en casos genéticamente predispuestos por ser portadores de grandes deleciones en el gen del FIX) por la posibilidad de que se produzcan reacciones anafilácticas al contacto con el FIX; por este motivo se trata de un tratamiento que debe ser bien meditado en estos pacientes, más aún cuando las tasas de éxito comunicadas por los escasos datos recogidos a partir de registros internacionales oscilan entre un 15-30 %. Otra complicación característica de este grupo de pacientes con inhibidor asociado a un fenotipo alérgico es el síndrome nefrótico debido a una glomerulonefritis membranosa cuyo origen no es bien conocido y aparece típicamente hacia los 8-9 meses del inicio del TIT con altas dosis de FIX (en más de un 80 % procedentes de productos purificados de FIX); puede ser reversible al suspender el tratamiento o bien precisar tratamiento esteroideo. Los tratamientos inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, corticoides, inmunoglobulinas) pueden también en casos aislados mejorar los resultados.

Recomendamos:

- *El TIT debe mantenerse durante un mínimo de 1 año, si bien puede mantenerse hasta 2-3 años en caso de evolución lenta pero favorable de la respuesta.*
- *El TIT puede considerarse fracasado si cada 6 meses no se reducen los títulos del inhibidor al menos un 20 % una vez alcanzado el título máximo o no se cumplen los criterios de respuesta parcial o se alcanza una respuesta completa tras 33 meses de TIT.*
- *En caso de fracaso del tratamiento deben aumentarse las dosis o cambiar a un tratamiento de 2ª línea (concentrados plasmáticos ricos en factor von Willebrand, rituximab o suspensión del TIT).*

Si al cabo de 6 meses de cambiar de estrategia terapéutica no se produce una respuesta satisfactoria debe suspenderse el TIT.

- *El uso de tratamientos inmunosupresores no ha demostrado beneficio en hemofílicos A graves por lo que su utilización no es práctica habitual.*
- *Una vez alcanzada la inmunotolerancia de modo completo pueden reducirse las dosis, pasando a un tratamiento profiláctico convencional o mantener el tratamiento con intensidad completa hasta alcanzar una vida media del FVIII > 7 h.*
- *Una vez diagnosticado el inhibidor deben determinarse los títulos del mismo semanalmente con objeto de conocer el pico máximo, para pasar a ser posteriormente mensual. Tras alcanzar la inmunotolerancia puede hacerse un seguimiento mensual (que incluya también niveles mínimos de FVIII) durante 6 meses y después bimensual hasta llegar a 1 año.*
- *En hemofilia A moderada o leve la tasa de éxito de los TIT es escasa. Pueden intentarse mejorar los resultados con tratamientos inmunosupresores.*
- *Emicizumab es el tratamiento profiláctico de elección en aquellos pacientes con inhibidor que inician un TIT.*
- *En hemofilia B el TIT debe plantearse cuidadosamente, puesto que la posibilidad de éxito es baja (15-30 %) y pueden producirse reacciones anafilácticas y síndrome nefrótico como complicaciones del mismo. Los tratamientos inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, corticoides, inmunoglobulinas) pueden también en casos aislados mejorar los resultados en asociación con el TIT.*

Papel del rituximab en el TIT de rescate

Podría plantarse su uso como alternativa al TIT convencional en aquellos casos de hemofilia A grave con mala respuesta a los tratamientos de TIT de primera línea o con hemofilia A no grave. El uso concomitante del rituximab junto a un TIT convencional parece favorecer la respuesta frente a su uso en solitario y se ha empleado más en hemofilia B. No se ha encontrado, sin embargo, ninguna clara relación entre la respuesta

y los títulos de inhibidor, aunque sí una ligera tendencia a una mejor respuesta en pacientes con menores títulos.

Recomendamos:

- *El rituximab puede emplearse por uso compasivo en pacientes con inhibidor y hemofilia A grave en los que el TTT de primera línea ha fracasado, en pacientes con hemofilia A moderada o grave o en hemofilia B.*

19.9. Tratamiento de los episodios hemorrágicos

El factor más determinante a la hora de decidir el tratamiento a emplear en un paciente con un inhibidor que se presenta con un episodio hemorrágico es el título del anticuerpo.

- *Inhibidores de baja respuesta:* puede seguir empleándose FVIII a dosis más altas de las habituales (del orden del doble o el triple) y en intervalos más cortos siempre y cuando la hemorragia sea grave y la duración del tratamiento sea corta (máximo 3-5 días). La dosis de FVIII necesaria para neutralizar el inhibidor puede calcularse con la siguiente fórmula: (peso en kg x 80 x [1-hematocrito x título anticuerpo]). Deben, además, administrarse 50 UI/kg de FVIII por encima de esta dosis de neutralización para alcanzar una actividad medible de FVIII.
- *Inhibidores de alta respuesta:* el FVIII o FIX no resultan de utilidad, siendo necesario emplear fármacos que consigan la génesis de trombina evitando la acción del inhibidor (los conocidos como agentes “bypass”). Existen tres de estos agentes: los concentrados de complejo protrombínico activados (CCPa- FEIBA®, Takeda), el factor VII recombinante activado (rFVIIa; eptacog alfa- NovoSeven®) y el eptacog beta activado (Cevenfacta®).

Emicizumab no es un tratamiento útil en episodios hemorrágicos.

Todos ellos comparten la característica de que no existe ningún método eficaz de monitorización de laboratorio; las técnicas globales (tromboelastografía y test de generación de trombina poseen una potencial utilidad aun no estandarizada). Dados todos estos aspectos el método de valoración de la eficacia terapéutica de ambos agentes “bypass” es la

respuesta clínica (cese de la hemorragia, reducción o desaparición del dolor en hemartros o hematomas musculares).

En pacientes con hemofilia A leve e inhibidores de baja respuesta debe administrarse una dosis de prueba con DDAVP, puesto en caso de resultar con éxito y combinado con ácido tranexámico puede ser útil para sangrados no mayores.

Estas directrices son válidas para pacientes en profilaxis con emicizumab.

Recomendamos:

- *El título del inhibidor es el factor más determinante para decidir el tipo de tratamiento a emplear para los episodios hemorrágicos.*
- *Los hemofílicos A graves con inhibidores de alta respuesta deben tratarse con alguno de los agentes “bypass”. Si los títulos son bajos o los anticuerpos de baja respuesta pueden emplearse dosis elevadas de FVIII/FIX acortando el intervalo entre dosis. El ácido tranexámico posee una acción sinérgica (está contraindicado en hematurias).*
- *No existen métodos de laboratorio adecuados para la monitorización de la acción de ninguno de los agentes “bypass” en la práctica clínica. La valoración de su eficacia debe basarse en criterios clínicos.*

19.9.1. Factor VII recombinante activado (eptacog alfa; NovoSeven®)

La actividad “bypass” del rFVIIa en hemofilia resulta de la capacidad que poseen cantidades muy elevadas (hasta 1000 veces superiores a las fisiológicas) de rFVIIa como las alcanzadas por medios farmacológicos de activar el factor X sobre la superficie de las plaquetas activadas en las fases iniciales del proceso hemostático aun en ausencia de factor tisular (FT). Esta activación del FX lleva a la formación posterior de trombina, la cual activa a su vez el FXIII (que da estabilidad al coágulo de fibrina) y el TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina) que inhibe la actividad del sistema fibrinolítico, reforzando así la estabilidad del coágulo.

El mecanismo de acción del rFVIIa en hemofilia no es del todo conocido, puesto que en estos pacientes el rFVIIa aumenta ligeramente *in*

in vitro la formación de trombina y la rapidez de la misma, pero en ningún caso llega a normalizarla debido fundamentalmente a la prolongación de la fase de iniciación y la notable supresión de la fase de propagación. La adición *in vitro* de FT al rFVIIa y la formación del complejo FVIIa-FT en presencia de concentraciones elevadas de plaquetas produce un aumento muy importante de la génesis de trombina. Existe una aceleración de la activación plaquetaria producida por el rFVIIa por un mecanismo desconocido y que podría contribuir al proceso hemostático a nivel de la lesión endotelial en estos pacientes.

Los datos farmacocinéticos conocidos a partir de estudios en pacientes hemofílicos pueden apreciarse en la *tabla 25*. La acción del fármaco es muy rápida puesto que empieza a manifestarse a los 5-10 minutos de su administración. El aclaramiento y la vida media son independientes de las dosis infundidas, así como del carácter sangrante o no sangrante de los pacientes en el momento de su administración.

Debido a estas propiedades farmacocinéticas el producto debe administrarse en forma de bolos intravenosos cada 2-4 horas. La vida media más corta en niños hace que esos se beneficien de modo muy especial de dosis más altas a las habituales (que serán detalladas a continuación) y de intervalos de administración más breves.

Los principales factores relacionados positivamente con la eficacia clínica del rFVIIa son la precocidad en el inicio del tratamiento y el empleo de las dosis mínimas consideradas como estándar; la asociación con antifibrinolíticos se considera sinérgica por lo que se recomienda el empleo simultáneo de ambos fármacos (con la excepción de los casos de hematuria). Sin embargo, no existe relación entre el tipo o gravedad del episodio hemorrágico, el tipo de hemofilia ni el título del inhibidor y la calidad de la respuesta al rFVIIa. La crítica importancia que posee la precocidad en el inicio del tratamiento (1-2 horas tras el inicio de los síntomas) es el fundamento para el desarrollo de protocolos de tratamiento domiciliario de los episodios hemorrágicos articulares y musculares en el grupo de pacientes afectados. La dosis considerada como estándar en el tratamiento de los episodios hemorrágicos de los hemofílicos con inhibidor es de 90-120 µg/kg administrada en forma de bolos con una frecuencia de 2-3 horas. Se necesita una media de 2 dosis para el control de los episodios de hemartros, siendo la eficacia esperable de alrededor del 90 %.

TABLA 25. Datos farmacocinéticos de rFVIIa en hemofilia

	Aclaramiento*	Vida media**
Adultos hemofílicos	32.8	2.72
Niños hemofílicos	67.0	1.32

* (ml/kg/h) ** (h)

En la actualidad la tendencia en el uso del rFVIIa para el tratamiento a demanda de episodios hemorrágicos en hemofílicos con inhibidores de alta respuesta es la de sustituir la pauta estándar por dosis altas (“*megadosis*” de 270 µg/kg). Esta dosificación posee una tasa de eficacia similar a la pauta clásica, siendo suficiente además una sola dosis en un 65-80 % de los casos y con menor incidencia de resangrado sobre todo si se administra precozmente (en menos de 2 h desde la aparición de los síntomas) y una mejoría más rápida del dolor; esto supone una mejoría en la calidad de vida del paciente al facilitar el tratamiento sin que, por otra parte, el consumo de factor se vea aumentado (*tabla 26*). En pacientes que están recibiendo tratamiento con emicizumab el rFVIIa es el tratamiento de elección debido al riesgo de microangiopatía trombótica en combinación con los CCPa.

TABLA 26. Resumen de resultados de eficacia en hemartros con altas dosis *versus* dosis estándar de FVIIra obtenidos en estudios aleatorizados prospectivos

	Edad	Megadosis rFVIIa (µg/kg)	Tiempo tratamiento (h)	Eficacia* (%)
Santagostino E. <i>et al.</i> (n=20)	27 (1-47)	270	2 (0.1-5.9)	66/64
Kavakli K. <i>et al.</i> (n=24)	27.5 (6-60)	270	<1	70/65
Young G. <i>et al.</i> (n=21)	19.5 (1-54)	270	NE	46/54

* Dosis estándar (90 µg/kg/2-3 h) / megadosis (270 µg/kg rFVIIa dosis única)
NE: No especificado; edad: Mediana (rango)

El rFVIIa es el tratamiento de elección en hemofilia B al evitar las posibles reacciones alérgicas/anafilácticas de cualquier producto que contenga FIX.

19.9.2. FVII recombinante activado (Eptacof beta activado; Cevenfacta®)

Se trata de un nuevo rFVIIa recientemente aprobado para el tratamiento y en la prevención de episodios de sangrado en los siguientes grupos de hemofílicos adultos mayores de 12 años cuando se someten a cirugía o a un procedimiento invasivo (ensayos PERCEPT 1, 2 y 3):

- pacientes con inhibidores de alta respuesta a los factores de coagulación VIII o IX (es decir, ≥ 5 UB).
- pacientes con inhibidores de baja respuesta (< 5 UB), pero que se espera que tengan una respuesta anamnésica elevada a la administración de factor VIII o factor IX o bien que sean refractarios a una mayor dosis de FVIII o FIX.

Su diferencia con NovoSeven (eptacog alfa) radica en su mayor potencia, lo cual permite emplear dosis más bajas (75 $\mu\text{g}/\text{kg}/3$ h o 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en megadosis única) en virtud de la gravedad del defecto hemostático (ver ficha técnica del producto). Eptacog beta se une de manera más firme que el alfa al receptor endotelial de la proteína C, lo cual puede contribuir a la hemostasia quizá al reducir la actividad de la vía de la proteína C activada.

Recomendamos:

- *La precocidad en el tratamiento (óptimo 2 h) es el factor más determinante del éxito del mismo por lo que el tratamiento domiciliario debe ser la opción principal. Una vez administrado el tratamiento debe acudir al hospital para valoración por un especialista local en hemofilia.*
- *La dosis habitual de rFVIIa para el tratamiento de episodios hemorrágicos es 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 1-3 dosis para eptacog alfa (NovoSeven) y 75 $\mu\text{g}/3$ h para eptacog beta (Cevenfacta).*
- *El uso de megadosis de rFVIIa eptacog alfa (270 $\mu\text{g}/\text{kg}$) o eptacog beta (225 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en dosis única constituye una alternativa a las*

dosis estándar. Con respecto a esta su eficacia y seguridad son similares, su efecto más rápido y ofrecen beneficio en calidad de vida; no parecen suponer mayor consumo de rFVIIa que la pauta habitual. No existen estudios que comparen directamente ambas pautas.

- *El rFVIIa es el tratamiento de elección en hemofilia B al evitar las posibles reacciones alérgicas/anafilácticas del uso de concentrados que contengan FIX.*

19.9.3. Concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa)

Los CCPa (FEIBA[®]) contienen factores del complejo protrombínico vitamina K-dependientes, una proporción controlada de los cuales (sobre todo de FVII) se encuentra en forma activada. Su mecanismo de acción sigue sin ser bien conocido, si bien parece que la protrombina y, en menor medida el FX, contenidos en los mismos serían los principales determinantes de la actividad procoagulante desarrollada sobre la superficie de las plaquetas activadas. La presencia de pequeñas cantidades de otros factores activados contribuye a dicha acción hemostática.

Se ha hablado mucho sobre el riesgo trombótico que se asocia al uso de FEIBA[®], si bien el mismo es muy bajo (en torno a 4 episodios por cada 100.000 dosis administradas; un 80 % de casos ocurren en pacientes con factores de riesgo), y muy especialmente si no se excede la dosis recomendada (200 UI/kg/día) y se evita el uso concomitante de anti-fibrinolíticos. Por otra parte, recientes datos han puesto de manifiesto un mayor riesgo trombótico del inicialmente comunicado asociado al uso de rFVIIa, traducido en un equilibrio en el riesgo trombótico de ambos productos en pacientes hemofílicos con inhibidor o diagnosticados de hemofilia adquirida.

Por último, existen trazas de FVIII en FEIBA[®], lo cual puede traducirse en un aumento transitorio de los títulos del inhibidor en alrededor del 30 % los pacientes que lo reciben; esto no se traduce, sin embargo, en una menor probabilidad de respuesta al TIT a largo plazo. También su contenido en FIX puede dar lugar a reacciones anafilácticas en pacientes con inhibidores frente al FIX.

La dosis recomendada es de 50-100 UI/kg/12 horas y la tasa de eficacia descrita oscila entre 80-90 %, es decir similar a la obtenida con el rFVIIa. Su vida media es de 5-7 horas. El único estudio comparativo entre los dos tipos de agentes “*bypass*” para el tratamiento domiciliario de las hemartrosis publicado hasta el momento es el estudio FENOC. Este estudio incluye un grupo de 48 hemofílicos A (mediana de edad 27.5 años; rango 8-55) con inhibidor de alta respuesta y a los que se trató secuencialmente dos episodios de hemartros con una dosis de FEIBA® (75-100 UI/kg) y rFVIIa (2 dosis de 90-120 µg/kg) respectivamente. La evaluación de la respuesta se realiza sobre criterios clínicos por parte de los pacientes en distintos momentos (2 h, 6 h, 24 h, 36 h, 48 h) desde la infusión, sin que en ninguno de dichos momentos se demuestren diferencias entre la eficacia percibida de uno u otro fármaco (80-90 %). Un 10 % de los pacientes no obtienen buena respuesta a ninguno de los dos fármacos. Una reciente revisión Cochrane identificó sólo 2 estudios comparativos entre ambos fármacos cuyos diseños presentaban abundantes defectos y concluyó que la eficacia de FEIBA y rFVIIa era similar.

Puede contemplarse el tratamiento secuencial con FEIBA® y rFVIIa en casos graves refractarios a ambos agentes terapéuticos por separado, si bien dejando un tiempo de seguridad de 6 horas entre ambos y vigilando la posible aparición de fenómenos trombóticos; sólo debe considerarse en circunstancias extraordinarias debido a este riesgo. La base experimental de este tipo de tratamiento consiste en que la respuesta *in vitro* al rFVIIa mejora en presencia de concentraciones más elevadas de protrombina. El aumento en las concentraciones de rFVIIa lleva a una generación más rápida de trombina mientras que la elevación de las concentraciones de protrombina aumenta la cantidad de trombina generada pero no la rapidez de la misma.

Recomendamos:

- *La dosis de FEIBA® a emplear es de 50-100 UI/kg en dosis única para los hemartros. Puede repetirse la dosis si al cabo de 8 h no se ha apreciado mejoría clínica, siempre sin superar las 200 UI/kg/día.*
- *En caso de ineficacia de cualquiera de los dos productos debe tratar de conseguirse la hemostasia con el otro.*

- *Le eficacia clínica de FEIBA® y del rFVIIa se consideran similares con los datos disponibles en la actualidad.*
- *Se recomienda evitar el uso concomitante de emicizumab y FEIBA.*
- *El tratamiento secuencial con FEIBA® y rFVIIa debe emplearse únicamente en casos de sangrado de riesgo vital que no haya respondido a ninguno de ambos agentes “bypass” empleados en solitario.*

19.10. Tratamiento perioperatorio de los hemofílicos con inhibidores de título alto

Debido a la incapacidad de llevar a cabo una monitorización hemostática fiable en estos pacientes, la cirugía en los mismos debe ser llevada a cabo en casos estrictamente necesarios y con las adecuadas precauciones en centros de referencia. En nuestra Comunidad Autónoma el Hospital Río Hortega de Valladolid y el Hospital Clínico de Salamanca se consideran centros de referencia para llevar a cabo intervenciones de cirugía mayor en pacientes con inhibidores

Se recomienda hacer un cribado de inhibidores previo a cualquier intervención quirúrgica o exploración invasiva. Una vez conseguida una adecuada hemostasia es recomendable hacer una lenta retirada individualizada del tratamiento en un plazo de 1-3 semanas. Aunque no existen estudios clínicos comparativos ambos agentes “bypass” existentes pueden usarse con fines hemostáticos en este contexto con una tasa de eficacia de un 80-90 %; no obstante, existe una mayor experiencia publicada con rFVIIa quizá justificable por el temor a complicaciones trombóticas de FEIBA® empleado a dosis altas durante períodos de tiempo prolongados en una situación clínica protrombótica ya de por sí.

Aspectos como la tromboprolifaxis o la anestesia raquídea, rutinariamente aplicados en pacientes con una hemostasia normal, merecen un comentario especial en este contexto. Por un parte, el uso de anti-coagulantes como la heparina de bajo peso molecular empleados rutinariamente (sobre todo en el contexto de la cirugía ortopédica) como profilaxis antitrombótica es frecuente en hemofílicos sin inhibidor. En pacientes con inhibidor no es posible asegurar de un modo tan fiable la eficacia hemostática de los productos “bypass” empleados, por lo que

es preferible que la profilaxis sea evitada y considerada únicamente en aquellos casos en los que concurren factores de elevado riesgo trombótico. Los medios de profilaxis no farmacológica adquieren en este grupo de pacientes especial relevancia. No obstante, no existe evidencia alguna que apoye estas recomendaciones. Por otra parte, la seguridad del uso rutinario de la anestesia regional no ha sido probada en estos pacientes por lo que esta práctica no puede ser recomendada.

En pacientes con inhibidores de bajo título pueden emplearse dosis altas y frecuentes de FVIII/IX pero con seguimiento de una posible respuesta amnésica que eleve los títulos y haga que el factor infundido se haga ineficaz. En hemofilias moderadas o leves es preferible el rFVIIa por este mismo motivo. En estos últimos el DDAVP es una opción para cirugías menores si la respuesta a la dosis de prueba se ha demostrado eficaz.

La experiencia publicada con FEIBA® es, en general, favorable, con tasas de eficacia de la hemostasia quirúrgica de en torno a un 85 % a dosis de 75-100 UI/kg/8-12 h (dosis máxima diaria 200 UI/kg). La mayor experiencia recogida se refiere a intervenciones quirúrgicas menores que precisan tratamientos cortos. Se han descritos casos de coagulopatía de consumo e infarto de miocardio en pacientes con factores de riesgo y dosis superiores a 200 UI/kg/día. Por ello se debe tener muy en cuenta dichos factores de riesgo independientemente del producto hemostático elegido para cubrir la cirugía. Estudios *in vitro* de generación de trombina muestran que la sinergia entre FEIBA® y emicizumab es alta y se precisan dosis de FEIBA muy inferiores a las habitualmente empleadas (en torno a 30 UI/kg) para conseguir una hemostasia más próxima a la fisiológica reduciendo así el riesgo trombótico.

En caso de fracaso hemostático con uno de los agentes “*bypass*” puede intentarse alcanzar la hemostasia con el alternativo o bien alternar ambos cada 6 horas.

La asociación con antifibrinolíticos por vía sistémica no se recomienda en el caso de los CCPa y, pese a no haberse descrito acontecimientos adversos en su uso junto al rFVIIa, deben administrarse con precaución y mejor evitarse si el paciente presenta factores de riesgo trombótico. Su uso en forma de enjuagues sí está indicado en todos los casos de cirugía de la cavidad oral.

Las *tablas 27, 28 y 29* resumen las recomendaciones sobre la dosis de agentes “*bypass*” en cirugía.

TABLA 27. Dosis recomendadas de agentes bypass en pacientes con hemofilia A e inhibidor sometidos a cirugía

Extracciones dentales	CCPA: 50-75 UI/kg/12 horas x 2-3 dosis totales, administrando bolo previo inmediatamente antes de la intervención.				
	rFVIIa: 90-120 µg/kg/2 horas x 3-4 dosis totales, comenzando inmediatamente antes de la intervención.				
		Bolo previo	Días 1-5		
Cirugía menor	CCPA*	50-100 UI/kg	50- 100 UI/kg/8-12 h**		
	rFVIIa	90-120 µg/kg	90-120 µg/kg/2-3 h 4-6 h***		
* Dosis máxima diana 200 UI/kg					
** Duración 3-7 días dependiendo del tipo de cirugía y respuesta hemostática					
*** Mantener hasta 7 días dependiendo de cirugía y respuesta hemostática.					
Cirugía mayor / ortopédica					
	Bolo previo	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
CCPA					
Adultos y niños	75-100 UI/kg	75-100 UI/kg/8-12 h			75-100 UI/kg/12 h
rFVIIa (bolos iv)					
Adultos	120 µg/kg	90-120 µg/kg/2 h	90-120 µg/kg/2-3 h	90-120 µg/kg/4 h	90-120 µg/kg/6 h
Niños	120-270 µg/kg	120-150 µg/kg/1.5-2 h	120-150 µg/kg/2 h	120-150 µg/kg/3-4 h	120-150 mg/kg/6 h
rFVIIa (perfusión continua)*					
Adultos	120 µg/kg	30-50 mg/kg/h			15-50 µg/kg/h
Niños	120-150 µg/kg	30-50 µg/kg/h			15-50 µg/kg/h

* No aprobado en ficha técnica.

Dosis recomendadas de agentes bypass en pacientes con hemofilia A e inhibidor sometidos a diferentes tipos de cirugía. Tomado de Recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia con inhibidor. Tomado de Mingot Castellano ME, *et al.*, 2019.

TABLA 28. Dosis recomendadas de eptacog beta (Cevenfacta®) en cirugía

	Dosis preoperatoria	Postoperatorio	
Cirugía menor	75 µg/kg	75 µg/kg cada 2 h 48 h Día 3-5: 90-120 µg/kg/4 h	La mayoría de los procedimientos menores se deben tratar durante 48 h para lograr la hemostasia
Cirugía mayor	200 µg/kg inmediatamente antes de cirugía. Después 5 µg/kg cada 2 h mientras dure la cirugía	<ul style="list-style-type: none"> • Primeras 48 horas: 75 µg/kg cada 2 horas • Días 3-4: 75 µg/kg cada 2 a 4 horas • Días 5-6: 75 µg/kg cada 2 a 6 horas • Días 7-10: 75 µg/kg cada 2 a 8 horas • Día 11 en adelante: 75 µg/kg cada 2 a 12 horas 	Se debe administrar durante, al menos 5 días postoperatorios y durante todo el tiempo necesario para lograr la hemostasia y favorecer la cicatrización de la herida

Después de la cirugía, también se recomienda Cevenfacta (75 µg/kg) antes de la retirada del drenaje, de los puntos o la fisioterapia.

TABLA 29. Dosis recomendada de FEIBA® en cirugía

	Dosis preoperatoria	Días 1-5	Días 6-15
Cirugía menor	50-75 UI/kg	50-75 UI/kg/12-24 h	
Cirugía mayor	75-100 UI/kg	75-100 UI/kg	75-100 UI/kg/12 h

Dosis máxima diaria 200 UI/kg

Recomendamos:

- *En nuestra Comunidad Autónoma el Hospital Río Hortega de Valladolid y el Hospital Clínico de Salamanca se consideran centros de referencia para llevar a cabo intervenciones de cirugía mayor en pacientes con inhibidores*
- *Se pueden emplear FVIII/FIX en casos de inhibidores de baja respuesta si se pueden alcanzar niveles plasmáticos suficientes de estos factores.*
- *En casos de inhibidores de título alto o alta respuesta pueden emplearse tanto rFVIIa como FEIBA® a las dosis aprobadas. En caso de fracaso de unos de ellos puede emplearse el otro.*
- *La profilaxis farmacológica y la anestesia epidural se encuentran contraindicadas en este contexto.*

ATENCIÓN EN URGENCIAS DEL PACIENTE CON HEMOFILIA

Ese capítulo pretende optimizar la atención del paciente con hemofilia al mejorar el conocimiento del personal de urgencias sobre la hemofilia y su tratamiento de urgencia.

Si un paciente con hemofilia busca atención médica urgente es importante que pueda ser evaluado con prontitud. El retraso en el restablecimiento de la hemostasia en el paciente con hemofilia puede poner en peligro su vida. Los objetivos de este capítulo son:

- promover la comprensión de las complejidades del tratamiento de la hemofilia,
- proporcionar una referencia para el personal del centro de urgencias,
- promover un diálogo con el servicio de urgencias, el hematólogo y el paciente/familia.

La identificación correcta del paciente es el primer paso en la atención en urgencias. Si el paciente se encuentra fuera de su hospital de referencia y no se dispone de historia clínica electrónica, se aconseja que lleve consigo, por ejemplo, una tarjeta de identificación o un pequeño informe que debe contener: el diagnóstico de hemofilia, la gravedad, la presencia o ausencia de inhibidores, el tipo de tratamiento y los datos de contacto del centro de referencia.

Los puntos clave en la atención en Urgencias del paciente hemofílico se resumen en la *tabla 30*.

TABLA 30. Puntos clave en la Atención del paciente hemofílico en Urgencias

Triaje y evaluación rápida.

Determinar la gravedad de la hemorragia.

Potencialmente mortal: Cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis y espinal. Músculo ilio-psoas y cadera. Sangrado vaginal masivo. Síndrome compartimental. Fracturas o Luxaciones. Cualquier sangrado no controlado.

Moderada / Menor: epistaxis, boca, articulaciones, menorragia.

Tratar primero con agentes hemostático e investigar después.

Evitar, en la medida de lo posible, procedimientos invasivos, como punciones arteriales.

No administrar inyecciones intramusculares. No administrar AINEs o aspirina.

El paciente o su tutor pueden ser su recurso más importante, así que pregunte sobre protocolos de tratamiento específicos.

Póngase en contacto con el hematólogo de guardia.

Recomendamos:

- *Triaje rápido en Urgencias del paciente hemofílico.*
- *Identificación rápida del paciente hemofílico en Urgencias y reconocimiento de su información básica de enfermedad.*
- *Tratar primero e investigar después (Factor First).*
- *Contacto con hematólogo de guardia.*

BIBLIOGRAFÍA

Diagnóstico de la hemofilia

1. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, *et al.* Definitions in hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on factor VIII and factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:560-75.
2. Álvarez Román MT. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia, 2022. ISBN: 978-84-18987-48-9. https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-RFVE-26_06.pdf
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26 Suppl 6:1-58.
4. van Galen KPM, d'Oiron R, James P, *et al.* A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2021;19:1883-7.
5. Bastida JM, González-Porras JR, Jiménez C, *et al.* Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes *Thromb Haemost.* 2017;117:66-74.

Tratamiento de la hemofilia

1. Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: a controlled study. *Scand J Haematol Suppl.* 1977;30:79-80.
2. Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg HJ, *et al.* Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis.* 1992;22:251-8.

3. Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, *et al.* Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand-disease: A cross over randomized trial. *Blood.* 1992;79:3130-7.
4. Gill JC. Therapy of factor VIII deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 1993;19:1-12.
5. Nilsson IM. Experiences with prophylaxis in Sweden. *Semin Hematol.* 1993;30(Suppl.2):16-9.
6. Schimpf K. Therapie der Hämophilien. *Haemostaseologie.* 1994;14:44-54.
7. Mannucci PM. Moderne Therapieformen zur Behandlung von Hamophilie. *Haemostaseologie.* 1994;14:60-8.
8. Lusher JM. Response to 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin in von Willebrand Disease. *Haemostasis.* 1994;24:276-84.
9. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H and the Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med.* 1994;236:391-9.
10. Kasper CK, Costa e Silva M. Registry of clotting factor concentrates. World Federation of Hemophilia No. 6, September 1998.
11. Berntorp E. Guidelines on treatment of haemophilia in Sweden. *Haemophilia.* 1998;4:425-6.
12. Ludlam CA. Haemophilia care within the United Kingdom. *Haemophilia.* 1998;4:427-8.
13. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia.* 2000;6:1-10
14. Yee TT, Beeton K, Griffioen A *et al.* Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2002;8:76-82.
15. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, *et al.* Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia.* 2002;8:745-52.
16. Royal S, Schramm W, Berntorp E, *et al.* Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia.* 2002;8:44-50.
17. van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, *et al.* Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia.* 2002;8(Suppl.2):43-6
18. Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A, *et al.* On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden. *Haemophilia.* 2003;9:555-66.

19. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, *et al.* ReFacto Phase 3 Study Group. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2003;9:38-49.
20. Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, *et al.* Comparative effectiveness of fulllength and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis—a metaanalysis. *Haemophilia*. 2003; 9:251-60.
21. Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev*. 2004;18:101-13
22. Plug I, van der Bom JG, Peters M, *et al.* Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood*. 2004;104:3494-500.
23. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, *et al.* Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood*. 2004;103:2467-73.
24. Hay CRM, Brown S, Collins PW, *et al.* The diagnosis and management of factor VIII and factor IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2006;133:591-605.
25. Manco-Johnson-MJ, Abshire TC, Shapiro AD, *et al.* Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357:535-44.
26. James, A.H. and K. Hoots, The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia*. 2010;16:420-4.
27. Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, *et al.* Comparative pharmacokinetics of plasma –and albumin- free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost*. 2010;8:730-6.
28. Hang MX, Blanchette VS, Pullenayegum F, *et al.* Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study Group. Age at first joint bleed and bleeding severity in boys with severe hemophilia A: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1067-9.
29. Collins PW; Chalmers E, Hart DP, *et al.* Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition). *Br J Haematol*. 2012;160:153-70.
30. Ljung RC, Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2012;157:519-28.

31. Ljung RC, Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. *Br J Haematol.* 2012;157:519-28.
32. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, *et al.* Guidelines for the management of haemophilia. *Haemophilia.* 2013;19: e1-e47.
33. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(Suppl 6):1-158.
34. Álvarez Román MT. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia, 2022. ISBN: 978-84-18987-48-9. https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-RFVE-26_06.pdf

Cuidados generales en hemofilia

1. Hemofilia: Guía terapéutica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, *et al.* Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19:e1-e47.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(Suppl 6):1-158.
4. Álvarez Román MT. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia, 2022. ISBN: 978-84-18987-48-9. https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-RFVE-26_06.pdf

Cirugía y procedimientos invasivos

1. Álvarez Román MT. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia, 2022. ISBN: 978-84-18987-48-9. https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-RFVE-26_06.pdf
2. Chan AKC, Barnes C, Mathias M, *et al.* Surgical Procedures and Hemostatic Outcome in Patients with Hemophilia Receiving Concizumab Prophylaxis during the Phase 3 explorer7 and explorer8 Trials. *Blood,* 2023;142 (Suppl 1):30.
3. Belletrutti M, Bhatt M, Samji N. Management of children with hemophilia A on emicizumab who need surgery. *Front Pediatr.* 2023 *Front Pediatr.* 2023;11:1155853.
4. González Porras JR, *et al.* Guía asistencial de hemofilia en Castilla y León, 2014. Grupo de hemostasia y trombosis. SCLHH.

5. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, *et al.* Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020;26:631-6.
6. Mingot Castellano EM, *et al.* Recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia con inhibidor. 2019. ISBN: 978-84-17554-44-6.
7. Mingot Castellano EM, *et al.* 2020. Recomendaciones para el tratamiento de la Hemofilia B. ISBN: 978-84-17554-90.
8. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158.
9. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, *et al.* Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Hemophilia*. 2009;15:227-39.

Riesgo cardiovascular en hemofilia

1. Van der Valk P, Makris M, Fischer K, *et al.* Reduced cardiovascular morbidity in patients with hemophilia: Results of a 5-year multinational prospective study. *Blood Adv*. 2022;6:902-8.
2. Schutgens REG, Jimenez-Yuste V, Escobar M, *et al.* Antithrombotic treatment in patients with Hemophilia: an EHA-ISTH-EAHAD-ESO Clinical Practice Guidance. *Hemasphere*. 2023;7:e900.
3. von Drygalski A, Kolaitis NA, Bettencourt R, *et al.* Prevalence and risk factors for hypertension in hemophilia. *Hypertension*. 2013;62:209-15.
4. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, *et al.* Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr. Hematol. Oncol*. 2018;40:196-9.
5. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B. Hemophilia surveillance system project investigators. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia*. 2003;9:703-10.
6. Qvigstad C, Tait RC, de Moerloose P, *et al.* Hematuria in aging men with hemophilia: Association with factor prophylaxis. *Res. Pract. Thromb. Haemost*. 2020;4:309-17.
7. Barnes RFW, Cramer TJ, Hughes TH, *et al.* The hypertension of hemophilia is associated with vascular remodeling in the joint. *Microcirculation*. 2017;24:e12387.
8. Sun H, Yang M, Fung M, *et al.* Adult males with haemophilia have a different macrovascular and microvascular endothelial function profile compared with healthy controls. *Haemophilia*. 2017;23:777-83.

9. Fransen van de Putte DE, Fischer K, Roosendaal G, *et al.* Morbidity and mortality in ageing HIV-infected haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19:141-9.
10. Barnes RF, Cramer TJ, Sait AS, *et al.* The hypertension of hemophilia is not explained by the usual cardiovascular risk factors: results of a cohort study. *Int J Hypertens*. 2016;2016: 2014201.
11. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, *et al.* Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2011;105:274-8.
12. Barnes RFW, Pandey B, Sun HL, *et al.* A. Diabetes, hepatitis C and human immunodeficiency virus influence hypertension risk differently in cohorts of haemophilia patients, veterans and the general population. *Haemophilia*. 2022;28:e228-e236.
13. Franchini M, Focosi D, Mannucci PM. How we manage cardiovascular disease in patients with hemophilia. *Haematologica*. 2023;108:1748-57.
14. Wilding J, Zourikian N, Di Minno M, *et al.* Obesity in the global haemophilia population: prevalence, implications and expert opinions for weight management. *Obes Rev*. 2018;19:1569-84.
15. Badescu MC, Badulescu OV, Butnariu LI, *et al.* Cardiovascular risk factors in patients with congenital hemophilia: A focus on hypertension. *Diagnosics (Basel)*. 2022;12:2937.

Inhibidores en hemofilia

1. Kempton CL, White GC. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113:11-7.
2. Aznar JA, Moret A, Haya S, Cid AR, Cabrera N, Abad L *et al.* Fisiopatología y diagnóstico de los inhibidores del FVIII. En: *Inhibidores en hemofilia*. Jiménez Yuste V ed, 2009:59-74.
3. Hay CRM, Brown S, Collins PW, *et al.* The diagnosis and management of factor VIII and factor IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2006;133:591-605.
4. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, *et al.* Definitions in hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on factor VIII and factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85:560-75.
5. Hay CRM, Ludlam CA, Colvin BT, *et al.* Factor VIII inhibitors in mild and moderate haemophilia. *Thromb Haemost*. 1998;79:762-6.
6. Thorland EC, Drost JB, Lusher JM, *et al.* Anaphylactic response to FIX replacement therapy in hemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia*. 1999;5:101-5.

7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, *et al.* WFH Guidelines for the management of haemophilia. 3rd Edition. *Haemophilia*. 2020; 26 (Suppl. 6):1-158.
8. Collins PW; Chalmers E, Hart DP, *et al.* Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition). *Br J Haematol*. 2012;160:153-70.
9. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia*. 2018;24:186–97.
10. Kasper CK, Aledort L, Aronson D, *et al.* Proceedings: a more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975;34:612.
11. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, *et al.* The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73:247-51.
12. Björkman S. A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia*. 2011;17:179-84.
13. Goodeve AC, Peake IR. The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:23-30.
14. Hay CR, Ollier W, Pepper L, *et al.* HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe hemophilia A. UKHCDO Working Party. *Thromb Haemost*. 1997; 77: 234-7.
15. Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, *et al.* Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;108:3739-45.
16. Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, *et al.* Polymorphisms in the IL10 but not in the ILbeta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;107: 3167-72.
17. Astermark J, Wang X, Oldenburg J, *et al.* Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:263-5.
18. Astermark J, Berntorp E, White GC, *et al.* The Malmö International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2001;7:267-72.
19. Lorenzo JI, López A, Altisent C, *et al.* Incidence of factor VIII inhibitors in severe hemophilia A: the importance of patient age. *Br J Haematol*. 2001;113:600-3.
20. Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, *et al.* Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *Thromb Haemost*. 2003;89:475-9.

21. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648-54.
22. von Auer C, Oldenburg J, von Depka M, *et al.* Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:498-505.
23. Gouw SC, van den Born JG, Ljung R, *et al.* Factor VIII products and inhibitor development in severe haemophilia A. *N Engl J Med.* 2013;168:231-8.
24. Mannucci PM; Gringeri A, Peyvandi F, *et al.* Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey on inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia.* 2007;13:65-8.
25. Gouw S, van den Berg M, Fischer K, *et al.* Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe haemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121:4046-55.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Factor VIII de la coagulación: la evidencia científica disponible no permite establecer diferencias en el desarrollo de inhibidores según el tipo de medicamento. Nota informativa: MUH (FV), 4/2017, 10 de mayo de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososuhumano-3/seguridad-1/2017/nimuh_fv_04-2017-factor-viii/
27. Königs C, Ozelo MC, Dunn A, *et al.* Final results of PUPs A-LONG study: evaluating safety and efficacy of rFVIII Fc in previously untreated patients with haemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(Suppl 1):8.(Abstract OC 03.02).
28. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002;296:301-5.
29. Ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, *et al.* Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost.* 2008;6:2048-54.
30. Young G, Liesner R, Chang T, *et al.* A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019;134:2127-38.
31. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, *et al.* Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809-18.
32. Hart DP, Alamelu J, Bhatnagar N, *et al.* Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensusUpdate. *Haemophilia.* 2021;27:932-7.

33. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, *et al.* Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25:789-96.
34. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, *et al.* Inhibitors in hemophilia B. *Semin Throm Hemost*. 2018;44:578-89.
35. DiMichele DM, Kroner BL. The North American immune tolerance registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost*. 2002;87:52-7.
36. Mariani G, Kroner B. Immune tolerance in hemophilia with inhibitors: predictors of success. *Haematologica*. 2001;86:1186-93.
37. Hay CR, DiMichele DM, for the International Immune Tolerance Study. The principal results of the Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335-44.
38. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, *et al.* Factor VIII gene mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of patients with severe hemophilia A and high responding inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1809-15.
39. Kroner BL. Comparison of the international immune tolerance registry and the North American immune tolerance registry. *Vox Sang*. 1999;77(Supl. 1):33-7.
40. Hay CRM, Goldberg I, Foulkes M, *et al.* International prospective randomized immune tolerance (ITI) study: interim analysis of therapeutic efficacy and safety. *Haemophilia*. 2010;16:405.
41. Astermark J, Morado M, Rocino A, *et al.* European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2006;12:363-71.
42. Gringeri A. VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST study. *Haemophilia*. 2007;13(Supl.5):73-7.
43. Maleo I, van Damme A, Chan AKC, *et al.* Recombinant factor VIII Fc fusion protein for first line immune tolerance induction: final results of the verITI-8 study. *Blood*. 2023;141:1982-9.
44. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, *et al.* Immune tolerance induction with recombinant FVIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica*. 2006;91:558-61.
45. Coppola A, Di Minno MND, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010;150:515-28.
46. Warrier I. Inhibitors in haemophilia B. In Lee CA, Berntorp E, Hoots WK, ed. Textbook of hemophilia. Oxford UK, Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005:97-100.

47. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, *et al.* Platelet activity of high dose FVIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol.* 1997;99:542-7.
48. Butenas S, Brummel KE, Bouchard BA, *et al.* How factor VIIa works in haemophilia. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1158-60.
49. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, *et al.* Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost.* 1998;80:912-18.
50. Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors: the advantage of early intervention. *Br J Haematol.* 1999;104:22-6.
51. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, *et al.* A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven®). *J Thromb Haemost.* 2003;1:450-5.
52. Santagostino E, Mancuso EM, Rocino A, *et al.* A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of haemarthroses in haemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2006;4:367-74.
53. Escobar M, Castaman G, Bonanad S, *et al.* The safety of activated epsilon beta in the management of bleeding episodes and perioperative haemostasis in adult and paediatric haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2022;27:921-31.
54. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, *et al.* Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost.* 2006;95:600-5.
55. Young G, Shafer FE, Rojas P, *et al.* Single 270 µg kg⁻¹-dose rFVIIa vs. standard 90 µg kg⁻¹-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia.* 2008;14:287-94.
56. Astermark J, Rocino A, von Depka M, *et al.* Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2007;13:38-45.
57. Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, *et al.* FEIBA®: Mode of action. *Haemophilia.* 2004;1 (Supl. 2):3-9.
58. Ehrlich HJ, Henil MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA®): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia.* 2002;8:83-90.
59. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1700-8.

60. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, *et al.* Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA® in France in patients with FVIII and FIX inhibitors. French FEIBA® Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost.* 1997;77:1113-9.
61. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, *et al.* A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109:546-51.
62. Iorio A, Matino D, D'Amico R, *et al.* Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD004449. doi: 10.1002/14651858.CD004449.pub3.
63. Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia.* 2007;13:244-8.
64. Allen GA, Hoffman M, Roberts HR, *et al.* Manipulation of prothrombin concentration improves response to high-dose factor VIIa in a cell-based model of haemophilia. *Br J Haematol.* 2006;134:314-9.
65. Verhagen MJA, Valke LLFG, Schols SEM. Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: A narrative review. *J Thromb Haemost.* 2022;20:794-805.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

Diagnóstico molecular en hemofilia, recomendamos:

- *La realización del estudio genético-molecular en hemofilia.*
- *La realización del estudio genético-molecular en potenciales portadoras de hemofilia y su clasificación según las directrices ISTH.*

Principios del tratamiento en hemofilia, recomendamos:

- *Régimen de tratamiento de profilaxis para todos los pacientes*
- *El tratamiento precoz de los episodios hemorrágicos, idealmente antes de las 2 horas desde la aparición de los síntomas o de la hemorragia clínicamente evidente.*
- *La administración de concentrados de factor debe llevarse a cabo siempre que sea posible a través de venas periféricas empleando agujas tipo “palomilla” calibre 23G-25G. Los dispositivos de acceso venoso central deben implantarse siempre que el empleo de venas periféricas sea muy dificultoso.*
- *El tratamiento domiciliario debe ser planificado y controlado por el equipo médico y debe excluir aquellos episodios hemorrágicos graves.*

Profilaxis, recomendamos:

- *Todo paciente con Hemofilia A o B y fenotipo hemorrágico grave debe de recibir profilaxis.*

- *Idealmente el momento del inicio de la profilaxis es antes de la primera hemartrosis y debe de continuar, mientras se pueda, durante toda la vida, ya que los riesgos de las hemorragias nunca desaparecen.*
- *Es posible interrumpir la profilaxis en pacientes que hayan completado su desarrollo musculoesquelético, siempre y cuando el perfil hemorrágico sea escaso.*
- *Dado los claros beneficios del tratamiento profiláctico es fundamental garantizar el cumplimiento terapéutico. Son los padres o tutores los que deben estar totalmente concienciados y sean los encargados de la infusión. A partir de los 10-12 años deben ser los propios enfermos los encargados de la infusión. El autotratamiento domiciliario mejora la calidad de vida. En aquellas épocas de la vida, como la adolescencia, donde el cumplimiento terapéutico puede disminuir, recomendamos atención psicosocial.*
- *Durante la profilaxis deben cumplimentarse registros escritos o electrónicos, fecha y hora de tratamiento, unidades infundidas y el número de lote del producto infundido.*
- *El tratamiento profiláctico (profilaxis primaria) debe instaurarse con el objetivo de mantener unos niveles mínimos 3-5 %.*

Tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos, recomendamos:

- *Tratamiento precoz de los episodios hemorrágicos agudos en el paciente hemofílico con concentrados de factor de coagulación deficitario.*
- *Ante la duda de si se trata de una hemorragia, se recomienda tratar.*

Tratamiento del dolor, recomendamos:

- *Evitar el uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con hemofilia. La vía intramuscular está contraindicada.*
- *El paracetamol (solo o en combinación con codeína), los inhibidores de la COX-2 y los opiáceos son los analgésicos recomendados en estos pacientes*

- *Durante la profilaxis deben cumplimentarse registros escritos o electrónicos, su tratamiento y el número de lote del concentrado infundido.*
- *El tratamiento profiláctico (profilaxis primaria) debe instaurarse con el objetivo de mantener unos niveles mínimos > 1 UI/dL en la hemofilia grave.*

Cuidados integrales en hemofilia, recomendamos:

- *Los centros implicados en el tratamiento de los pacientes hemofílicos deben disponer o estar en conexión con unidades de referencia que proporcionen atención integrada por parte de un equipo multidisciplinar con conocimiento del manejo de las coagulopatías congénitas cuyo eje central sea un equipo de hematólogos.*
- *El laboratorio de hemostasia debe también proporcionar soporte diagnóstico de modo ininterrumpido al clínico.*

Revisiones periódicas, recomendamos:

- *Revisiones periódicas programadas con una frecuencia no superior a un año, individualizando la frecuencia según las condiciones clínicas, terapéuticas (pacientes con profilaxis) y sociales de cada paciente.*
- *Deben hacerse revisiones adicionales tras un episodio hemorrágico, tras exposiciones intensivas a factor (p. ej. intervenciones quirúrgicas o episodios hemorrágicos graves) en hemofílicos leves (sobre todo si tienen alteraciones genéticas de riesgo de aparición de inhibidores) o en casos de cambio de concentrado de factor.*
- *Las revisiones deben incluir como aspectos fundamentales una revisión del estado articular, los episodios hemorrágicos sufridos y su tratamiento, un cribado de inhibidores y salud psicosocial.*

Cirugía y procedimientos invasivos, recomendamos:

- *La cirugía en pacientes con hemofilia requiere planificación adicional y mayor atención multidisciplinar que la de otros pacientes.*

- *La cirugía debe de programarse a principios de semana y a primera hora de la mañana, con la finalidad de contar con un apoyo óptimo del laboratorio y del servicio de transfusión.*
- *Es necesario tener disponibles cantidades suficientes de CFC y agentes bypass para la cirugía y para mantener una cobertura adecuada del postoperatorio. Si no estuvieran disponibles se requeriría soporte de componentes plasmáticos por parte del servicio de transfusión.*
- *Para realizar anestesia neuroaxial los niveles han de ser superiores a 50UI/dL.*
- *Se propone la definición de la respuesta hemostática de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) como herramienta para evaluar la respuesta al tratamiento).*
- *La dosificación y duración de la terapia de reemplazo dependerán del tipo de cirugía realizada.*
- *En pacientes con hemofilia A leve se puede considerar la DDAVP como tratamiento hemostático útil en cirugías y otros procedimientos invasivos menores en el caso de no estar contraindicada y que se haya comprobado respuesta a ella.*
- *La administración conjunta de DDAVP y concentrado de FVIII podría ser una alternativa para mejorar el rendimiento de cada uno de los tratamientos por separado, si bien la experiencia y el conocimiento de la seguridad son limitados.*
- *En caso de no disponer de CFC, la DDAVP y antifibrinolíticos constituyen opciones terapéuticas como apoyo hemostático al tratamiento de reemplazo inicial. El ácido tranexámico es el de mayor potencia y mejor tolerado.*
- *Antes de la cirugía y en los casos en que la respuesta al tratamiento es subóptima debería de realizarse un estudio de inhibidores,*
- *La FMH recomienda terapia de reemplazo durante al menos 3 días en caso de procedimientos quirúrgicos menores y 7-10 días en los mayores.*
- *La FMH no recomienda el uso habitual de tromboprolifaxis farmacológica en los pacientes con hemofilia A y B que se sometan a cirugía mayor.*

Salud articular, recomendamos:

- *Seguimiento del estado articular en centro de referencia con equipo multidisciplinar: Hematólogos, cirujanos ortopédicos, médicos rehabilitadores, fisioterapeutas con experiencia en Hemofilia.*
- *Valoración cada 6 meses en niños y adolescentes, hasta completar desarrollo articular, cada 6 años en adultos.*
- *Uso de escalas para valoración funcional como Ped-Hal en niños, WHF, Hemophilia Health Joint Score (HHjS)*
- *Pruebas de imagen, RM o ECO articular (escala HEAD-US) en cada valoración. Radiología simple (escala de Peterson).*
- *Tratamiento substitutivo con factor de coagulación durante la fisioterapia.*
- *Artrocentesis evacuadora. Siempre con administración previa de Factor. Puede ser útil en hemartros a tensión de forma precoz, siempre que se haya comprobado por ecografía que el hemartros está en fase líquida.*
- *Aplicación de hielo: Se debe evitar el contacto directo con la piel y la aplicación durante más de veinte minutos cada 2horas.*
- *Descarga articular al menos las primeras 48-72h.*
- *Tratamiento rehabilitador precoz. Iniciar ejercicios isométricos de forma precoz, cuando haya cedido el dolor.*
- *Diagnóstico precoz con Ecografía (escala HEAD -US).*
- *Tratamiento inicial del factor deficiente y antiinflamatorio inhibidores de COX-2*
- *Radiosinovectomía: se recomienda si persiste sinovitis activa después de 6 meses.*
- *Tratamiento substitutivo previo a la radio sinovectomía.*
- *Tratamiento adecuado del dolor.*
- *Se recomienda tratamiento rehabilitador después de la radiosinovectomía con cobertura hemostática con el factor deficiente.*
- *Si no hay respuesta a 3 radiosinovectomías cada 6 meses valorará sinoviectomía en centro de referencia.*

Actividad física en hemofilia, recomendamos:

- *La promoción de la actividad física de los pacientes hemofílicos mediante la práctica de deportes que eviten un contacto físico intenso o sean traumáticos para las articulaciones y bajo la supervisión de personal entrenado en hemofilia.*

Atención psicosocial en hemofilia, recomendamos:

- *La atención psicosocial desde muy temprano y con seguimiento de: a) ayuda a los padres a aceptar el diagnóstico; b) proporcionar la información básica a los familiares; c) desarrollar la confianza del niño en sí mismo; d) fomentar la autoconfianza y la responsabilidad; y f) conseguir una autonomía e independencia creciente.*

Salud bucodental en hemofilia, recomendamos:

- *Una buena higiene bucodental y revisiones odontológicas periódicas.*
- *Toda intervención dentaria debe ser valorada por el hematólogo para planificar la necesidad y el tipo de tratamiento previo.*
- *Se necesita tratamiento probemostático con factor o desmopresina para extracciones dentarias, infiltraciones e inyecciones intrapilares e intraligamentarias. El ácido tranexámico en enjuagues y las medidas hemostáticas locales deben emplearse como medidas hemostáticas coadyuvantes.*
- *Los pacientes con prótesis articulares deben recibir profilaxis antibiótica.*
- *Se debe informar al dentista o hematólogo de cualquier inflamación local, disfagia o ronquera que aparezca tras una extracción dentaria.*

Vacunación en hemofilia, recomendamos:

- *La vacunación frente a la hepatitis A y B en pacientes hemofílicos.*
- *La vía de elección para la administración de las vacunas es la subcutánea (evita la necesidad de tratamiento sustitutivo concomitante).*

**Consejo genético / diagnóstico prenatal en hemofilia,
recomendamos:**

- *La realización de estudio molecular para la detección de portadoras.*
- *Debe determinarse los niveles de factor en portadoras confirmadas o posibles de hemofilia.*
- *En caso de que los mismos se sitúen por debajo de 30 % su comportamiento clínico es como el de una hemofilia leve. En caso de que sean inferiores al 50 % precisarán tratamiento sustitutivo antes de intervenciones quirúrgicas, partos o técnicas invasivas.*
- *La realización de diagnóstico prenatal es un centro con experiencia.*
- *El sexo fetal puede averiguarse mediante la detección del cromosoma Y por PCR en sangre materna a las 7-9 semanas de gestación o por ecografía obstétrica a la 11ª semana.*
- *La biopsia de vellosidades coriónicas es el principal método de diagnóstico prenatal y puede realizarse entre la 9ª y 14ª semana de gestación.*
- *La amniocentesis puede realizarse entre las 15-17 semanas de gestación.*
- *Todas las técnicas invasivas mencionadas pueden complicarse con hemorragia feto materna, por lo que debe administrarse una dosis de gammaglobulina anti-D a mujeres Rh negativas.*

**Parto de niños con hemofilia confirmada o sospecha,
recomendamos:**

- *El parto debe llevarse a cabo por la vía que aconsejen las circunstancias obstétricas y del modo menos traumático posible.*
- *Debe evitarse el uso de fórceps, ventosas, procedimientos invasivos (toma de muestras o colocación de electrodos a partir del cuero cabelludo fetal).*
- *No existe indicación de administrar una dosis de factor al nacimiento de modo rutinario, a no ser que haya existido algún tipo de maniobra traumática durante el parto.*

- *Deben medirse los niveles de factor durante el tercer trimestre de la gestación. En portadoras con niveles de factor <50 % debe administrarse tratamiento sustitutivo antes del parto.*
- *La anestesia epidural no está contraindicada siempre que los niveles de factor sean >50 % o se haya realizado un tratamiento sustitutivo correcto.*

Riesgo cardiovascular en hemofilia, recomendamos:

- *Las mediciones de la tensión arterial (TA) deberían ser parte de la atención estándar en pacientes con hemofilia.*
- *Se recomienda la monitorización rutinaria de TA, dado que los hemofílicos no parecen responder al tratamiento antihipertensivo de la misma manera que la población general.*
- *La educación del paciente, la participación del equipo multidisciplinario y de su médico de atención primaria; son cruciales tanto para la prevención como para el tratamiento del sobrepeso/obesidad.*
- *Es importante recordar realizar un control de perfil lipídico anual y si ya toma algún tratamiento, concientizar un control estrecho por su médico de atención primaria.*
- *Es importante la participación de un equipo multidisciplinario para un buen control de su hábito dietético y evitar complicaciones.*
- *En lo que respecta al tratamiento de la angina estable, se debe prescribir aspirina en dosis bajas a largo plazo (100 µg/día), pero en el caso de hemofilia grave, se debe administrar profilaxis con factor de coagulación para evitar cualquier empeoramiento de la tendencia hemorrágica.*
- *Para el síndrome coronario agudo (SCA) recomendamos que la intervención coronaria percutánea (ICP) se realice lo antes posible y se prefiere antes que la trombólisis, por su menor riesgo de complicaciones hemorrágicas).*
- *En cuanto a la elección del stent, los stents metálicos (SM) han sido el enfoque preferido, debido al beneficio de una duración más corta del tratamiento combinado (generalmente un mes). Sin*

embargo, los stents fármaco-activos (SFA) de segunda generación han demostrado una clara superioridad. Por lo tanto, preferimos utilizar SFA de segunda generación y un mes de terapia doble antiagregación plaquetar (DAPT) en hemofílicos sometidos a ICP.

- En cuanto a la vía de acceso para ICP, se prefiere la arteria radial debido a un menor riesgo de sangrado. Además, la arteria radial se puede comprimir más fácilmente y no conllevan el riesgo de hemorragia retroperitoneal, el cual se asocia con el acceso femoral.*
- A pesar de su mayor eficacia que el clopidogrel para reducir las muertes y los eventos cardiovasculares mayores, prasugrel y ticagrelor no deberían ser elegidos para terapia antiplaquetaria dual debido al mayor riesgo de hemorragia.*
- La profilaxis antitrombótica en personas con hemofilia, debe ser personalizado, equilibrando el riesgo de hemorragia con el de complicaciones tromboembólicas.*
- Cuando se implementa la anticoagulación oral, recomendamos ACOD en lugar de AVK debido al menor riesgo de hemorragia cerebral.*
- No se recomienda el uso de ninguna forma de terapia antitrombótica, incluida la antiagregación simple (AS) en pacientes con hemofilia grave sin profilaxis del factor de coagulación.*
- No se recomienda el uso de ninguna forma de terapia antitrombótica (incluida SAPT) en hemofílicos con inhibidores (hemofilia severa y no severa) que no usan emicizumab.*
- Se recomienda un nivel mínimo F-VIII/F-IX de 1-5 UI/dL para SAPT (aspirina o clopidogrel).*
- Se recomienda un nivel mínimo F-VIII/F-IX de 20 IU/dL para DAPT.*
- Se recomienda un nivel mínimo F-VIII/F-IX de 20 UI/dL para anticoagulación oral con antivitaminas K (AVK) con niveles INR 2-3 o dosis completa de anticoagulantes de acción directa (ACODs).*
- Se recomienda un nivel mínimo F-VIII/F-IX de 80 UI/dL para la triple terapia (anticoagulación oral y DAPT).*

- *En caso de discrepancia entre los niveles de factor de coagulación medidos con ensayos de una etapa (cromogénico) se recomienda ajustar el tratamiento según el nivel de factor más bajo medido.*
- *El uso de la antiagregación aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales; por lo tanto, recomendamos el uso empírico de inhibidores de la bomba de protones.*
- *Recomendamos ACODs sobre AVK en hemofilia B, por la interferencia de la deficiencia de fijación que presentarán niveles de INR bajos.*
- *En hemofilia A que usan AVK, recomendamos programa de auto-control del INR.*
- *Recomendamos usar ACODs sobre AVK en FA no valvular o TEV debido a su perfil de seguridad favorable y la capacidad de individualizar los regímenes de tratamiento.*
- *Estos ACODs tienen diferentes perfiles de sangrado; consideramos tener en cuenta estos perfiles para tomar decisiones individualizadas sobre la elección de drogas y sobre todo tener presente el acceso a sus antídotos.*
- *Recomendamos la corrección completa del factor de coagulación deficiente en la cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea. El concentrado de factor debe administrarse al menos 10 días para evitar el sangrado diferido.*
- *Con el tratamiento profiláctico propuesto, los pacientes deben recibir tratamiento antitrombótico. Se sugiere la administración de HBPM durante 10 días. Tras ese tiempo recomendamos la administración de dicumarínicos (INR 2-3) durante 3 meses. Durante el tratamiento con dicumarínicos se requiere un nivel de factor > 5 %.*

Hemofilia con inhibidor, recomendamos:

- *Administrar las primeras 20 dosis de FIX en hemofílicos B con inhibidor en un entorno hospitalario debido a la posibilidad de reacciones anafilácticas (sobre todo en casos genéticamente pre-dispuestos, con grandes deleciones).*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores mensualmente durante las primeras 50 exposiciones y cada 3 meses entre los días 50 y 150; posteriormente cada 6 meses en hemofílicos A graves*

indefinidamente. En hemofilia B grave tras la exposición 150 sólo se debe hacer si está clínicamente indicado.

- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores con anterioridad a cualquier cirugía o exploración invasiva.*
- *Debe hacerse un cribaje trimestral de inhibidores durante los primeros 6 meses tras un cambio de tratamiento sustitutivo.*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia A moderada o leve tras una exposición intensiva (4 semanas después) a FVIII.*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia moderada o leve después de cada exposición al factor en caso de existir mutaciones con riesgo aumentado de formación de inhibidores o historia familiar de inhibidores.*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia B de modo periódico durante los primeros 6-12 meses de tratamiento (después anualmente) y tras la aparición de una reacción anafiláctica (antes de administrar de nuevo FIX).*
- *El diagnóstico de laboratorio de los inhibidores frente al FVIII y FIX debe realizarse mediante el método Bethesda, preferiblemente aplicando la modificación de Nijmegen y por metodología cromogénica.*
- *Un inhibidor con un título ≥ 0.6 UI en hemofilia A o ≥ 0.3 en hemofilia B debe considerarse como clínicamente significativo.*
- *En pacientes en tratamiento con emicizumab debe emplearse un método Bethesda cromogénico que contenga FIXa y FX bovinos.*
- *La vida media del FVIII indicativa de la existencia de un inhibidor debe ser < 7 horas.*
- *Sugerimos una forma pragmática de valorar de modo subrogado la farmacocinética normal puede considerarse un valor de FVIII ≥ 1 UI a las 48 h en un individuo que recibe una profilaxis estándar (20-50 UI/kg a días alternos).*
- *La recuperación in vivo no es método útil para la valoración de la potencia de un inhibidor, pero es útil para guiar el tratamiento sustitutivo.*
- *Debe realizarse estudio genético en todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la hemofilia con el fin de estimar el riesgo de desarrollo de inhibidores en cada paciente.*

- *Debe evaluarse al diagnóstico el perfil de riesgo de aparición de inhibidores de cada nuevo hemofílico.*
- *No existe evidencia de que los concentrados de FVIII recombinantes (de vida media estándar o larga) aumenten el riesgo de aparición de inhibidores con respecto a los plasmáticos, por lo que estos son la primera opción terapéutica.*
- *El tratamiento profiláctico reduce la incidencia de aparición de inhibidores, sobre todo en pacientes con perfil genético de bajo riesgo, por lo que es el tratamiento estándar.*
- *Debe evitarse en lo posible la exposición intensiva al factor (> 3-5 días) durante las primeras semanas tras el diagnóstico.*
- *Debe evitarse en lo posible la exposición a FVIII/FIX de modo concomitante con procesos inflamatorios agudos (infecciones, vacunas) o que supongan destrucción tisular (cirugía, extravasación de factor). Deben administrarse las vacunas por vía subcutánea por este motivo.*
- *En aquellos casos de hemofilia A sin inhibidor tratados con emicizumab el uso de dosis bajas del mismo hasta un total de 75 exposiciones es una posible estrategia para conseguir tolerancia frente al FVII.*
- *Todo paciente con hemofilia A que desarrolla un inhibidor debe iniciar un TIT lo más precozmente posible tras el diagnóstico del mismo inhibidor y con independencia de su título.*
- *Los TIT deben ser instaurados y monitorizados por o en coordinación con centros de referencia para el tratamiento de la hemofilia.*
- *La erradicación del inhibidor requiere el empleo de concentrados de factor de modo prolongado y siguiendo rigurosamente un protocolo terapéutico.*
- *Debe evitarse en lo posible la interrupción del TIT puesto que esto reduce las posibilidades de erradicación del inhibidor.*
- *El proceso con éxito de erradicación del inhibidor debe seguir unos pasos secuenciales: desaparición del inhibidor (comprobada mediante el método Bethesda), normalización de la recuperación del factor (> 66 %), normalización de la vida media del factor (> 6-7 h en el caso del FVIII) y, por último, ausencia de respuesta amnésica cuando el paciente se ve expuesto de nuevo al factor.*

- *El tratamiento con emicizumab no excluye la necesidad de un TIT.*
- *El uso concomitante de emicizumab y dosis bajas de FVIII (protocolo de Atlanta) puede resultar en una menor carga de tratamiento y una reducción de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A e inhibidor.*
- *Las probabilidades de éxito del inhibidor pueden estimarse valorando los títulos más altos detectados durante la evolución del inhibidor y los títulos al inicio del TIT (buen pronóstico: < 200 UB y < 10 UB respectivamente).*
- *El empleo de protocolos de TIT que incluyan dosis altas o bajas de FVIII se relaciona con los factores pronósticos existentes al inicio del tratamiento.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT o el título máximo es > 200 UB deben administrarse dosis de 100 UI/kg/día de FVIII en asociación con emicizumab profiláctico.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT o el título máximo es > 5-200 UB deben administrarse dosis de 50 UI/kg a días alternos. En caso de que el título del inhibidor se eleve > 200 UB la dosis FVIII debe elevarse a 100 UI/kg/día. Debe asociarse emicizumab profiláctico.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT o el título máximo es < 5 UB deben administrarse dosis bajas de FVIII (50 UI/kg 3 días por semana). En el caso de que se produzcan episodios hemorrágicos debe asociarse emicizumab.*
- *En general debe continuarse durante el TIT con el mismo concentrado que el paciente estaba recibiendo cuando apareció el inhibidor. Los concentrados de vida media larga también pueden constituir una opción en estos casos.*
- *Las infecciones de los dispositivos de acceso venoso central pueden aumentar los títulos del inhibidor; sobre todo en los casos de mal pronóstico. Los reservorios para acceso venoso central son de elección frente a los catéteres centrales tipo Hickman o Broviac por ser de menor riesgo infeccioso.*
- *El TIT debe mantenerse durante un mínimo de 1 año, si bien puede mantenerse hasta 2-3 años en caso de evolución lenta pero favorable de la respuesta.*

- *El TIT puede considerarse fracasado si cada 6 meses no se reducen los títulos del inhibidor al menos un 20 % una vez alcanzado el título máximo o no se cumplen los criterios de respuesta parcial o se alcanza una respuesta completa tras 33 meses de TIT.*
- *En caso de fracaso del tratamiento deben aumentarse las dosis o cambiar a un tratamiento de 2ª línea (concentrados plasmáticos ricos en factor von Willebrand, rituximab o suspensión del TIT). Si al cabo de 6 meses de cambiar de estrategia terapéutica no se produce una respuesta satisfactoria debe suspenderse el TIT.*
- *El uso de tratamientos inmunosupresores no ha demostrado beneficio en hemofílicos A graves por lo que su utilización no es práctica habitual.*
- *Una vez alcanzada la inmunotolerancia de modo completo pueden reducirse las dosis, pasando a un tratamiento profiláctico convencional o mantener el tratamiento con intensidad completa hasta alcanzar una vida media del FVIII > 7 h.*
- *Una vez diagnosticado el inhibidor deben determinarse los títulos del mismo semanalmente con objeto de conocer el pico máximo, para pasar a ser posteriormente mensual. Tras alcanzar la inmunotolerancia puede hacerse un seguimiento mensual (que incluya también niveles mínimos de FVIII) durante 6 meses y después bimensual hasta llegar a 1 año.*
- *En hemofilia A moderada o leve la tasa de éxito de los TIT es escasa. Pueden intentarse mejorar los resultados con tratamientos inmunosupresores.*
- *Emicizumab es el tratamiento profiláctico de elección en aquellos pacientes con inhibidor que inician un TIT.*
- *En hemofilia B el TIT debe plantearse cuidadosamente, puesto que la posibilidad de éxito es baja (15-30 %) y pueden producirse reacciones anafilácticas y síndrome nefrótico como complicaciones del mismo. Los tratamientos inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, corticoides, inmunoglobulinas) pueden también en casos aislados mejorar los resultados en asociación con el TIT.*
- *El rituximab puede emplearse por uso compasivo en pacientes con inhibidor y hemofilia A grave en los que el TIT de primera línea*

ha fracasado, en pacientes con hemofilia A moderada o grave o en hemofilia B.

- *El título del inhibidor es el factor más determinante para decidir el tipo de tratamiento a emplear para los episodios hemorrágicos.*
- *Los hemofílicos A graves con inhibidores de alta respuesta deben tratarse con alguno de los agentes “bypass”. Si los títulos son bajos o los anticuerpos de baja respuesta pueden emplearse dosis elevadas de FVIII/FIX acortando el intervalo entre dosis. El ácido tranexámico posee una acción sinérgica (está contraindicado en hematurias).*
- *No existen métodos de laboratorio adecuados para la monitorización de la acción de ninguno de los agentes “bypass” en la práctica clínica. La valoración de su eficacia debe basarse en criterios clínicos.*
- *La precocidad en el tratamiento (óptimo 2 h) es el factor más determinante del éxito del mismo por lo que el tratamiento domiciliario debe ser la opción principal. Una vez administrado el tratamiento debe acudir al hospital para valoración por un especialista local en hemofilia.*
- *La dosis habitual de FVIIra para el tratamiento de episodios hemorrágicos es 90 µg/kg en 1-3 dosis para eptacog alfa (NovoSeven) y 75 µg/3 h para eptacog beta (Cevenfacta).*
- *El uso de megadosis de FVIIra eptacog alfa (270 µg/kg) o eptacog beta (225 µg/kg) en dosis única constituye una alternativa a las dosis estándar. Con respecto a esta su eficacia y seguridad son similares, su efecto más rápido y ofrecen beneficio en calidad de vida; no parecen suponer mayor consumo de FVIIra que la pauta habitual. No existen estudios que comparen directamente ambas pautas.*
- *El rFVIIa es el tratamiento de elección en hemofilia B al evitar las posibles reacciones alérgicas/anafilácticas del uso de concentrados que contengan FIX.*
- *La dosis de FEIBA® a emplear es de 50-100 UI/kg en dosis única para los hemartros. Puede repetirse la dosis si al cabo de 8 h no se ha apreciado mejoría clínica, siempre sin superar las 200 UI/kg/día.*

- *En caso de ineficacia de cualquiera de los dos productos debe tratar de conseguirse la hemostasia con el otro.*
- *La eficacia clínica de FEIBA® y del rFVIIa se consideran similares con los datos disponibles en la actualidad.*
- *Se recomienda evitar el uso concomitante de emicizumab y FEIBA.*
- *El tratamiento secuencial con FEIBA® y rFVIIa debe emplearse únicamente en casos de sangrado de riesgo vital que no haya respondido a ninguno de ambos agentes “bypass” empleados en solitario.*
- *En nuestra Comunidad Autónoma el Hospital Río Hortega de Valladolid y el Hospital Clínico de Salamanca se consideran centros de referencia para llevar a cabo intervenciones de cirugía mayor en pacientes con inhibidores*
- *Se pueden emplear FVIII/FIX en casos de inhibidores de baja respuesta si se pueden alcanzar niveles plasmáticos suficientes de estos factores.*
- *En casos de inhibidores de título alto o alta respuesta pueden emplearse tanto rFVIIa como FEIBA® a las dosis aprobadas. En caso de fracaso de unos de ellos puede emplearse el otro.*
- *La profilaxis farmacológica y la anestesia epidural se encuentran contraindicadas en este contexto.*

Atención en Urgencias del paciente con hemofilia, recomendamos:

- *Triaje rápido en Urgencias del paciente hemofílico.*
- *Identificación rápida del paciente hemofílico en Urgencias y reconocimiento de su información básica de enfermedad.*
- *Tratar primero e investigar después (Factor First).*
- *Contacto con hematólogo de guardia.*

ISBN 978-84-09-59201-2



9 788409 592012



SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA