



GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA

**SALUD PÚBLICA**

# PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA Y OTROS TRASTORNOS CONGÉNITOS DE COAGULACIÓN

SANTO DOMINGO  
REPÚBLICA DOMINICANA



® **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social**

**Título original**

Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia y Otros Trastornos Congénitos de Coagulación

**Coordinación editorial**

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Formato gráfico:**

Enmanuel Trinidad. DNGP-MISPAS

**eISBN:** 978-9945-644-44-9

**Primera Edición**

Noviembre, 2023

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



## **AUTORIDADES**

**Dr. Daniel Enrique de Jesús Rivera Reyes**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

**Dr. José Antonio Matos Pérez**  
Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio**  
Viceministro de Salud Colectiva

**Lcdo. Miguel Antonio Rodríguez Viñas**  
Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

**Lcda. Raysa Bello Arias de Peña**  
Viceministra de Asistencia Social

**Dr. Fernando José Ureña González**  
Viceministro de Salud Pública

## **EQUIPO RESPONSABLE**

**Dra. Altagracia Milagros Peña González.** Directora de Normas, Guías y Protocolos

**Lcda. Yessica Rondón Díaz.** Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios

## **EQUIPO ELABORADOR**

### **SOCIEDAD DOMINICANA DE HEMATOLOGÍA**

**Dra. Joanne Taveras Ortega**

Hematóloga

**Dra. Euladys Matos Figuereo**

Pediatra Hematóloga

**Dra. Doralisa Ramírez Carrasco**

Hematóloga

**Dra. Dimania del Carmen Blanco Vásquez**

Pediatra Hematóloga

**Dra. Rita Rosa Hernández Santos**

Hematóloga

**Dra. Krismely Moya Mejía**

Pediatra Hematóloga

**Dra. Solis Bonilla Lara**

Pediatra Hematóloga

**Dra. Enedina M. Méndez Villalona**

Hematóloga

**Dra. Rosa Nieves Paulino**

Pediatra Hematóloga

**Dra. Ana Aurora Nadal Ponce**

Hematóloga-Internista

## **REVISORES EXTERNOS**

**Dra. Esmedalys Romero,** Hematóloga-Internista, Hospital Salvador B. Gautier

**Dra. Dominga Reyes.** Hematóloga Pediatra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dr. Geurys Rojas.** Hematólogo Pediatra, Hospital Infantil Robert Reid Cabral

**Dra. María Alt. Perozo.** Hematóloga Pediatra, Hospital Regional Dr. Antonio Musa

**Dra. Ondina Espinal,** Hematóloga, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez y la Clínica Corominas

## **ASESORÍA JURÍDICA, METODOLÓGICA Y SANITARIA**

**Dirección de Normas, Guías y Protocolos**

**Lcda. Anel Payero González.** Coordinadora Técnico Legal

**Dra. Ibsen Veloz Suarez.** Encargada de Reglamentación Sanitaria

**Dra. Madhelin L. Delgado Habot.** Analista de Documentos Técnicos Sanitarios

**Lcda. Dayanara Lara Vittini.** Analista de Documentos Técnicos Sanitarios



Gobierno de la  
República Dominicana

Salud Pública

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Resolución núm. 0023-2023.

**Que aprueba y pone en vigencia los documentos normativos y técnicos sanitarios para diversos eventos clínicos.**

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, Institución Estatal organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de la Administración Pública Núm. 247-12, G.O. Núm. 10691, del catorce (14) de agosto del año dos mil doce (2012) y la ley General de Salud Núm. 42-01, de fecha ocho (8) de marzo del año dos mil uno (2001), debidamente provista de su Registro Nacional de Contribuyente (RNC) Núm. 401007398, con domicilio y asiento social principal en la avenida Héctor Homero Hernández Vargas, esquina Avenida Tiradentes, Ensanche la Fe, debidamente representado por el Ministro **Dr. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la cédula de identidad y electoral Núm. 031-0096377-0, médico de profesión, con domicilio y residencia en la ciudad de Santiago de los Caballeros, ciudad de la República Dominicana.

**Considerando (1):** Que la Constitución de la República, dispone que: "El estado garantizará, mediante legislaciones y políticas públicas, el ejercicio de los derechos económicos y sociales de la población de menores ingresos y, en consecuencia, prestará su protección y asistencia a los grupos y sectores vulnerables; combatirá los vicios sociales con las medidas adecuadas y con el auxilio de las convenciones y las organizaciones internacionales".

**Considerando (2):** Que la salud es un bien de orden público y de interés social, un factor básico para el desarrollo de la persona, que constituye un derecho humano e inalienable que debe ser promovido y satisfecho por el Estado, en base a los principios y estrategias de universalidad, equidad, solaridad, eficiencia y eficacia.

**Considerando (3):** Que el Estado debe garantizar el derecho a la salud integral de la persona, cuya protección sera mediante la inclusión de medios para la prevención y tratamiento de todas las enfermedades.

**Considerando (4):** Que los ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instituciones del Poder Ejecutivo.

**Considerando (5):** Que la Ley General de Salud Núm. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social Núm. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico de la función de

Pág. 1

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

Rectoría del Sistema Nacional de Salud, atribución que queda a cargo de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

**Considerando (6):** Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana, a través de la mejora continua y la satisfacción de las necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

**Considerando (7):** Que una de la función del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como rector del Sistema Nacional de Salud, establecida por la Ley General de Salud Núm. 42-21, en la letra g del artículo 14, es la de "formular todas las medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competentes al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes".

**Considerando (8):** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades, la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

**Considerando (9):** Que, es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud, realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada, con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

**Considerando (10):** Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de sus resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes programas servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.



**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

**Considerando (11):** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud, fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

**Considerando (12):** Que, la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

**VISTA:** La Constitución de la República Dominicana, de fecha trece (13) del mes de junio del año dos mil quince (2015).

**VISTA:** La Ley Orgánica de la Administración Pública, No.247-12 de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012).

**VISTA:** La Ley General de Salud, Núm. 42-01 de fecha ocho (8) de marzo del año dos mil uno (2001).

**VISTA:** La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, Núm. 87-01, de fecha ocho (8) del mes de mayo del año dos mil uno (2001) y sus reglamentos de aplicación.

**VISTA:** La Ley de la Estrategia Nacional de Desarrollo, Núm. 1 -12 de fecha veinticinco (25) del mes de enero del año dos mil doce (2012).

**VISTA:** La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, Núm. 166-12 de fecha diecinueve (19) del mes de junio del año dos mil doce (2012).

**VISTA:** La Ley que crea el Sistema Nacional de Salud, Núm. 123-15 de fecha dieciséis (16) del mes de julio del año dos mil quince (2015).

**VISTO:** El Decreto que establece el que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas Núm. 434-07, de fecha dieciocho (18) del mes de agosto del año dos mil siete (2007).

**En el ejercicio de las atribuciones que me confiere la Ley General de Salud Núm. 42-01, dicto la siguiente:**

**Resolución**

**PRIMERO:** Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los



**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

**SEGUNDO:** Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Directrices Operacionales para la Implementación y Gestión de la Red de Colaboradores Comunitarios para la Eliminación de la Malaria
2. Guía de Diagnóstico y Tratamiento en VIH/SIDA Pediátrico (Actualización)
3. Guías Alimentarias Basadas en Sistemas Alimentarios con Enfoque en Curso de Vida. Manual General
4. Informe de Estimaciones y Proyecciones de Prevalencia de VIH y Carga de Enfermedad, 2021
5. Lineamientos "SalSa"
6. Manual de Procedimientos para el Abordaje Clínico y Programático de la Tuberculosis
7. Manual de Procedimientos para la Administración del Tratamiento Preventivo para Tuberculosis (TPT)
8. Manual para búsqueda activa de casos de Tuberculosis Énfasis en Población Clave y Grupos de Riesgo
9. Perfil de Salud Infantil 2010-2018
10. Plan Estratégico Nacional de Cáncer Infantil, 2023-2030
11. Plan Nacional Intersectorial de Actividad Física, 2023-2030
12. Protocolo de Atención para el Manejo del Dengue (actualización)
13. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia y Otros Trastornos Congénitos de Coagulación
14. Protocolo de Evaluación, Detección y Atención Temprana de las Alteraciones en el Crecimiento y Desarrollo en los Niños y Niñas de 0 a 5 Años
15. Protocolo de Manejo y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (LMC)
16. Protocolo para el Manejo de Leucemia Linfocítica Crónica
17. Protocolo para la Detección y Atención de la Hipoacusia Neurosensorial en Población Infantil y Adulta
18. XVIII Encuesta Serológica de Vigilancia Centinela de VIH de Segunda Generación en Embarazadas 2020-2021. Informe Final

**TERCERO:** El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de

  
GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA  
SALUD PÚBLICA

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

**CUARTO:** Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

**QUINTO:** Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONGs.

**SEXTO:** Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información publicar en el portal web institucional el contenido de la presente resolución.

En la ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, a los once (11) días del mes de diciembre del año dos mil veintitrés (2023).

  
  
GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA  
SALUD PÚBLICA  
DESPACHO DEL SEÑOR MINISTRO

**Dr. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

## CONTENIDO

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y TÉRMINOS .....	10
0. INTRODUCCIÓN.....	12
1. OBJETIVOS.....	13
1.1 Objetivo general.....	13
1.2 Objetivo específico .....	13
2. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS .....	13
3. USUARIOS DEL PROTOCOLO.....	13
4. POBLACIÓN DIANA .....	13
5. DEFINICIÓN .....	14
5.1 Hemofilia .....	14
5.2.1 Trombastenia de Glanzmann (TG).....	14
5.2.2 Déficit de Factor VII (FVII).....	14
5.2.3 Déficit de Factor X.....	15
5.2.4 La Enfermedad de Von Willebrand (EvW).....	15
6. CIE-10 .....	15
7. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD .....	15
Tabla 1. Pacientes reportados con trastornos de coagulación en República Dominicana 202116	
8. HISTORIA CLÍNICA .....	16
8.1 Hemofilia .....	16
Figura 1. ....	17
8.1.2 Anamnesis .....	17
8.1.3 Examen Físico.....	17
8.1.4 Cuadro Clínico .....	17
Tabla 2. Sitios de sangrado en la hemofilia .....	18
Tabla 3. Frecuencia aproximada de sangrado en diferentes sitios.....	18
La gravedad de la hemofilia se relaciona con el nivel plasmático de los factores VIII/IX (FVIII/FIX), como se muestra en la tabla 4.....	19
8.2 Manifestaciones clínicas de otros trastornos congénitos de coagulación .....	19
8.2.1 Trombastenia de Glanzmann (TG).....	19
8.2.2 Déficit de Factor VII (FVII).....	19
8.2.3 Déficit de Factor X.....	20
8.2.4 La Enfermedad de Von Willebrand (EvW).....	20
9. DIAGNÓSTICO.....	20

9.1 Hemofilia .....	20
9.1.1 Precoz en pacientes con antecedentes familiares .....	20
9.1.2 Molecular .....	20
9.1.3 Prenatal.....	21
9.1.4 Diferencial.....	21
9.1.4.1 Pruebas de laboratorio.....	21
Tabla 5. Interpretación de pruebas de detección.....	21
Tabla 6. Pruebas de laboratorio, resultados y causas.....	22
9.2 Diagnósticos de otros trastornos congénitos de coagulación.....	22
9.2.1 Trombastenia de Glanzmann.....	22
9.2.2 Déficit de Factor VII .....	22
9.2.3 Déficit de Factor X (FX) .....	22
9.2.4 La Enfermedad de Von Willebrand (EvW).....	22
10. TRATAMIENTO.....	23
Tabla 7. Profilaxis convencional con factor para hemofilia A y B, definida según el momento de inicio de la profilaxis.....	23
10.1 Tratamiento Hemofilia.....	24
10.1.1 Concentrados de Factores de Coagulación.....	24
10.1.1.1 Tratamiento Hemofilia A: Factor VIII.....	24
10.1.1.2 Tratamiento Hemofilia B: Factor IX.....	25
Tabla 8. Patrones de práctica: Niveles plasmáticos máximos de factor y duración de la administración.....	26
10.1.2 Tratamiento episódico o “a demanda” .....	27
10.1.3 Tratamiento profiláctico.....	27
Tabla 9. Profilaxis convencional con factor de coagulación de vida media convencional definida según la intensidad.....	27
10.1.4 Hemofilia A o B con inhibidores .....	28
10.1.4.1 Agentes de desvío o puente .....	28
10.1.4.2 Manejo de Inhibidor de baja respuesta.....	29
10.1.4.3 Manejo de Inhibidor de alta respuesta.....	29
10.1.5 Terapias de reemplazo sin factor/anticuerpos monoclonales.....	30
10.1.5.1 Emicizumab.....	30
10.1.6 Manejo del dolor .....	30
Tabla 10. Estrategias para el manejo del dolor en personas con hemofilia .....	30
10.1.7 Seguimiento.....	31
10.2 Tratamiento de otros trastornos de coagulación .....	31

10.2.1 Trombastenia de Glanzmann.....	31
10.2.2 Déficit de Factor VII .....	32
Tabla 11. Productos de reemplazo de factor para hemorragias o cirugías en pacientes con deficiencias raras de factores de coagulación hereditarios .....	32
10.2.3 Deficiencia de Factor X.....	33
10.2.4 Enfermedad de Von Willebrand.....	33
Tabla 12. Terapias que se pueden usar para tratar EvW* y SVW* .....	33
Tabla 13. Esquema representativo de EvW .....	35
11. CRITERIOS DE INGRESO .....	35
12. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA .....	35
12.1 Pequeñas heridas abiertas .....	36
12.2 Hemorragias Subcutáneas (Hematomas) .....	36
12.3 Hematuria (sangre en orina) .....	36
12.4 Hemorragias Articulares y Musculares.....	36
12.5 Hemorragias amenazantes de la vida.....	37
13. CRITERIOS DE EGRESO .....	37
14. ALGORITMOS .....	38
14.1 Algoritmo de Diagnóstico.....	38
14.2 Algoritmo de tratamiento de Hemofilia A sin inhibidores .....	39
14.3 Algoritmo de Tratamiento episódico de Hemofilia A y B con Inhibidores.....	40
14.4 Algoritmo de Tratamiento de Hemofilia A con inhibidores.....	41
15. INDICADORES .....	42
16. BIBLIOGRAFÍA .....	43

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y TÉRMINOS

<b>Coagulación</b>	Proceso de formación del coágulo sanguíneo.
<b>CFC</b>	Concentrado de factor de coagulación
<b>d</b>	días
<b>DDAVP</b>	Desmopresina
<b>EV</b>	Endovenoso
<b>Enfermedad de von Willebrand (EVW)</b>	Es un trastorno hemorrágico en el que es deficiente o defectuoso el factor de von Willebrand (VWF), una proteína de la sangre.
<b>Factor coagulación</b>	Proteína que se encuentra en la sangre y que participa en la formación de coágulo
<b>FVIIIr/ FVIII</b>	Factor VIII (8) recombinante/ Factor VIII (8)
<b>FWV</b>	Factor von Willebrand
<b>FMH</b>	Federación Mundial de Hemofilia
<b>FIX</b>	Factor IX (9)
<b>FX</b>	Factor X (10)
<b>FXIII</b>	Factor XIII (13)
<b>Hemartrosis</b>	Hemorragia en una articulación
<b>Hematólogo</b>	Médico que se especializa en trastornos de la sangre
<b>Hemorragia</b>	Sangrado rápido e incontrolable.
<b>Hemofilia</b>	Trastorno hemorrágico en el que falta completa o parcialmente una de las proteínas de la coagulación, como el factor VIII o el factor IX
<b>Hemofilia leve</b>	Nivel de factor VIII o IX que oscila entre 5% hasta 50% de los niveles normales en sangre
<b>Hemofilia moderada</b>	Nivel de factor VIII o IX que oscila entre 1% hasta 5% de los niveles normales en sangre
<b>Hemofilia grave</b>	Nivel de factor VIII o IX por debajo del 1% de los niveles normales en sangre.
<b>Inhibidor</b>	Anticuerpo contra los concentrados del factor de coagulación infundidos, lo que vuelve ineficaces los tratamientos estándar
<b>ITI</b>	Inducción de Inmunotolerancia
<b>IGIV</b>	Inmunoglobulina intravenosa
<b>Kg</b>	Kilogramo
<b>IGIV</b>	Inmunoglobulina intravenosa
<b>PCC</b>	Concentrado de complejo de protrombina
<b>PFC</b>	Plasma fresco congelado
<b>Profilaxis en Hemofilia</b>	Consiste en la administración periódica de productos terapéutico cuyo objetivo es mantener la Hemostasia a fin de evitar hemorragias
<b>Profilaxis primaria</b>	Profilaxis continúa periódica indicada en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada mediante examen físico y/o estudios de imágenes y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y de los 3 años
<b>Profilaxis secundaria</b>	Profilaxis continua periódica indicada después de 2 o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de enfermedad articular generalmente a los 3 años o después



<b>Profilaxis Terciaria</b>	Profilaxis continua periódica indicada después de la aparición de enfermedad articular documentada, es la indicada en la edad adulta
<b>Terapia RHCE</b>	Por sus siglas se trata de la aplicación de: reposo, hielo, compresión y elevación
<b>rFVIIa</b>	Factor VII (7) recombinante activado, por sus siglas en ingles
<b>Síndrome de Ehlers-Danlos</b>	Es un grupo de trastornos hereditarios caracterizado por articulaciones extremadamente sueltas o laxas, piel muy elástica (hiperelástica) en la que se forman hematomas con gran facilidad y vasos sanguíneos que se dañan fácilmente
<b>Síndrome de von Willebrand adquirido (SVWa)</b>	Síndrome hemorrágico poco frecuente caracterizado por las mismas anomalías biológicas vistas en la enfermedad de Von Willebrand hereditaria, pero desarrolladas en asociación con otra patología subyacente, generalmente en pacientes de edad avanzada, sin antecedentes personales o familiares de anomalías hemorrágicas
<b>SODOHEM</b>	Sociedad Dominicana de Hematología
<b>TG</b>	Trombastenia de Glanzmann
<b>TP</b>	Tiempo de Protrombina
<b>TPT</b>	Tiempo parcial de Tromboplastina
<b>TPTA</b>	Tiempo parcial de tromboplastina activada
<b>TS</b>	El tiempo de sangrado
<b>Trastorno de la Coagulación</b>	Trastorno que se presenta cuando faltan o se dañan algunos factores de coagulación
<b>Título</b>	Medida de la concentración de anticuerpos, llamados inhibidores, en la sangre.
<b>Trombastenia de Glanzmann</b>	Trastorno autosómico recesivo en el cual hay una reducción grave o ausencia de la agregación plaquetaria
<b>NV</b>	Neurovascular
<b>Unidad Bethesda</b>	Es la cantidad de inhibidor en una muestra de plasma capaz de neutralizar el 50% de una unidad (1 IU/mL) de actividad del FVIII en plasma normal luego de 2 horas a 37°C
<b>UI</b>	Unidades Internacionales
<b>UB</b>	Unidad Bethesda
<b>VWFr</b>	Factor von Willebrand recombinante
<b>VM</b>	Vida Media
<b>VME</b>	Vida Media Estándar

## 0. INTRODUCCIÓN

Este protocolo es una herramienta eficaz de referencia nacional a los usuarios de documento, basada en una serie de pautas que deben ser seguidas para establecer el diagnóstico y el tratamiento adecuado de los trastornos de coagulación y contribuir a mejorar la calidad de la atención profesional a estos pacientes, con la optimización y uso racional de los recursos disponibles independientemente del lugar donde se encuentren y del médico que preste la atención.

La aparición de un nuevo perfil de paciente con nuevas necesidades sugiere una atención multidisciplinaria; así como la disponibilidad de nuevos tratamientos capaces de normalizar la vida de los pacientes con hemofilia; han sido algunos de los motivos principales para el abordaje de este protocolo en el que se pretende establecer recomendaciones para el Sistema Nacional de Salud que permita maximizar la calidad de vida y los resultados en salud del paciente hemofílico a través de una atención multidisciplinaria, coordinada, eficaz y eficiente.

La finalidad principal de este protocolo es la de reducir la Morbi-Mortalidad y complicaciones derivadas de esta patología, las cuales pueden ser incapacitantes y afectan la calidad de vida del paciente de manera significativa, siendo el sangrado articular y la aparición de inhibidores dos de las principales complicaciones que pueden deteriorar gravemente la calidad de vida de los pacientes. Se han logrado grandes avances en los últimos años en el manejo de esta condición y aquellos que la padecen pueden llevar una vida relativamente normal.<sup>(4)</sup> Garantizará una mejor calidad de vida, así como también concientizar a la ciudadanía sobre esta condición poco conocida.

## 1. OBJETIVOS

### 1.1 Objetivo general

Estandarizar el diagnóstico y tratamiento oportuno al paciente adulto y pediátrico con sospecha clínica de hemofilia y otras coagulopatías heredadas, mediante recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible, y contribuir a mejorar los resultados terapéuticos y la calidad de vida de estos pacientes.

### 1.2 Objetivo específico

Optimizar el manejo integral del paciente adulto y pediátrico con hemofilia u otras coagulopatías, atendiendo a las manifestaciones clínicas y características de los pacientes a través de la coordinación de todos los profesionales que deben intervenir en la atención y cuidado de los pacientes.

## 2. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*/Pubmed. [Internet] 2020; 26(6):1-158. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744769/>
- Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Builes-Restrepo LN, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. Hemophilia: Diagnostic and Therapeutic Approach. A Literature review. *Rev Fac Nac Salud Pública./Rev Udea*. [Internet] 2018; 36(2):85-93. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/329131>
- Mendoza Ordoñez S, Loayza Urcia N, Trujillo Cerna M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de Hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). *An la Fac Med./Cris Usil*. [Internet] 2018; 79(1):83-93. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/14598/12936>

## 3. USUARIOS DEL PROTOCOLO

Hematólogos, cirujanos, gastroenterólogos, infectólogos, ginecólogos u obstetras, neurólogos, inmunólogos, genetistas, ortopedistas, odontólogos, psicólogos, especialistas del dolor, anestesiólogos, médicos internistas, traumatólogos, emergenciólogos, cardiólogos, geriatras, radiólogos, fisioterapeutas, personal de laboratorio, imágenes, personal de enfermería y cuidadores.

## 4. POBLACIÓN DIANA

Aplica para pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A o B y otros trastornos congénitos de coagulación.

## 5. DEFINICIÓN

### 5.1 Hemofilia

La hemofilia es un desorden hemorrágico hereditario y congénito, originado por mutaciones en el cromosoma X, caracterizado por la disminución o ausencia de la actividad funcional de los factores VIII de coagulación, en el caso de la **Hemofilia A** o del Factor IX, en el caso de la **Hemofilia B**. La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación. <sup>(2)</sup>

La hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno y en un tercio de los casos surge como consecuencia de mutaciones espontáneas (sin antecedentes familiares). <sup>(2)</sup>

La hemofilia es un trastorno de la coagulación, al cual se le atribuye un origen genético, con un patrón hereditario recesivo ligado al cromosoma X, el cual contiene los genes alterados que codifican los factores de la coagulación VIII y IX, ocasionando un déficit funcional y cuantitativo que se denomina, respectivamente, hemofilia A y B. Estos genes son propensos a nuevas mutaciones y alrededor del 30% de todos los casos de hemofilia, son el resultado de variantes genéticas espontáneas. <sup>(1,2)</sup>

Estas patologías, tanto la hemofilia A y B, tienen manifestaciones clínicas muy similares, generalmente afecta solo a los hombres que heredan un cromosoma X materno afectado. La hemofilia en mujeres (A o B) es sumamente rara, estos casos, se deben a una afección en ambos cromosomas X o a la presencia de uno de ellos afecto y el otro inactivado. Las mujeres cuando son portadoras de la enfermedad solo tienen un cromosoma X defectuoso. <sup>(1,2)</sup>

Los hijos de tales mujeres portadoras tienen un 50% de probabilidad de padecer hemofilia A y las niñas tienen un 50% de probabilidad de ser portadoras. Todas las hijas de hombres hemofílicos son portadoras del gen. <sup>(2)</sup>

### Definiciones de Otros trastornos de la coagulación

#### 5.2.1 Trombastenia de Glanzmann (TG)

La TG es un trastorno hemorrágico autosómico recesivo hereditario poco común de la función plaquetaria, causado por un defecto cuantitativo o cualitativo de la glucoproteína de la membrana plaquetaria IIb/IIIa (integrina  $\alpha$  IIb  $\beta$  3), receptor de fibrinógeno necesario para la agregación plaquetaria. Las hemorragias en la TG son variables y pueden ser graves e impredecibles. <sup>(7)</sup>

#### 5.2.2 Déficit de Factor VII (FVII)

La deficiencia de FVII, es un trastorno hemorrágico hereditario provocado ya sea por la deficiencia cuantitativa del FVII o un mal funcionamiento de este. <sup>(8)</sup> Es el más común entre los trastornos congénitos raros de la coagulación y se caracteriza por una herencia autosómica recesiva <sup>(9)</sup> es decir, ambos padres son portadores del gen y afecta tanto a hombres como a mujeres. <sup>(8)</sup>

### **5.2.3 Déficit de Factor X**

La deficiencia de FX es un trastorno hemorrágico raro, de herencia recesiva, que representa el 10% de todas las enfermedades hemorrágicas raras y afecta a 1 de cada 1,000,000 de personas <sup>(10)</sup> y afecta tanto a varones como a mujeres. La deficiencia de FX también puede heredarse junto con otras deficiencias de factores de coagulación. <sup>(11)</sup>

### **5.2.4 La Enfermedad de Von Willebrand (EvW)**

La EvW es el trastorno hemorrágico hereditario autosómico más común conocido en los humanos, pero los casos más graves pueden caracterizarse por un rasgo recesivo. Es causado por defectos en la concentración, estructura o función del FvW, una proteína necesaria para la adhesión de las plaquetas al subendotelio; como portador del FVIII lo protege de la inactivación mediada por el sistema de proteína C activada. La clasificación actual incluye los tipos 1 y 3, que se caracterizan por deficiencias cuantitativas del FvW, así como los tipos 2A, 2B, 2M y 2N, que son variantes cualitativas. <sup>(13,14)</sup>

La prevalencia estimada de la EvW varía de aproximadamente 1 de cada 100 a 1 de cada 10,000. En el caso de atención primaria, 1 de cada 1000 personas se ven afectadas y requieren de atención médica por sangrado. <sup>(13)</sup>

## **6. CIE-10**

- D66 Deficiencia hereditaria del factor VIII
- D67 Deficiencia hereditaria del factor IX
- D68.0 Enfermedad de Von Willebrand
- D68.1 Deficiencia hereditaria del factor XI
- D68.2 Deficiencia hereditaria de otros factores de la coagulación
- D69.1 Defectos cualitativos de las plaquetas

## **7. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD**

La hemofilia A es más común que la hemofilia B y representa del 80 al 85% de la población total de hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) estima que la hemofilia B representa del 15 al 20% de todos los casos de hemofilia. La prevalencia estimada al nacer es de 24,6 casos por 100 000 hombres para todas las severidades de hemofilia A (9,5 casos para hemofilia A severa) y 5,0 casos por 100 000 hombres para todas las severidades de hemofilia B (1,5 casos para hemofilia B severa).<sup>(2)</sup> Aproximadamente 30% de los pacientes con hemofilia no presentan antecedentes familiares conocidos. <sup>(5)</sup>

En el informe del Sondeo Mundial Anual 22 de la FMH, realizado de forma electrónica durante el 2021 y publicado en 2022, en el que participaron 118 países, se reportan: 386,966 pacientes con problemas de coagulación a nivel mundial, de los cuales, 233,577 corresponden a pacientes con Hemofilia (185,318 tipo A y 37,998 tipo B) de una población total de los países participantes de 7, 138, 671,532. De los 185,318 pacientes con hemofilia A, 6,404 con inhibidores clínicamente identificados y de los 37,998 pacientes con hemofilia B, 352 con

inhibidores clínicamente identificados. Adicionalmente se identificaron 89,848 pacientes con Enfermedad de Von Willebrand (EvW).<sup>(6)</sup>

En el caso específico de República Dominicana para el 2021, se reportaron 637 pacientes con trastornos de sangrado, de ellos 470 son pacientes con hemofilia A (74% ), 42 con hemofilia B (7% ), 14 con hemofilia de tipo desconocido (2%), 52 con EvW (8% ), y 59 con otros trastornos de la coagulación (9%), (de los cuales 12 padecen trastornos de FVII, 40 de FX, 5 de FXIII y 2 con Trombastenia de Glanzmann, estos últimos no se conoce el rango de edad).<sup>(6)</sup>

**Tabla 1. Pacientes reportados con trastornos de coagulación en República Dominicana 2021**

Nombre de trastorno	# Total de pacientes	0-4 años (%)	5-13 años (%)	14-18 años (%)	19-44 años (%)	45 años y más (%)	Edad desconocida (%)
Hemofilia A	470	4	18	8	48	6	16
Hemofilia B	42	0	29	5	57	10	0
Hemofilia de tipo desconocido	14	0	14	7	64	7	7
EVW	52	0	6	6	71	0	17

Fuente: Elaborado por Sociedad Dominicana de Hemofilia con información obtenida de Federación Mundial de Hemofilia. Informe del Sondeo Mundial Anual 2021. Publicado en 2022<sup>(6)</sup>

El diagnóstico definitivo depende de un resultado de análisis de laboratorio que demuestre una deficiencia de FVIII o FIX.

La mayor morbilidad del paciente con hemofilia está dada por la hemartrosis, que se presentan en 70 a 90 % de los casos de hemofilia severa. Generalmente aparecen en el niño cuando empieza a caminar y se manifiestan hasta la edad adulta. Afectan predominantemente las articulaciones poco protegidas por los músculos como rodillas, tobillos, codos o las articulaciones de mayor sostén como las de los miembros inferiores.

El tratamiento de la Hemofilia ha tenido grandes avances a través de la historia, la disponibilidad de derivados plasmáticos seguros, y productos recombinantes desde los años 80's, especialmente en países desarrollados; de igual manera el mejoramiento en las técnicas de administración y en los regímenes, y algo muy importante el cambio de tratamiento a demanda por tratamiento profiláctico, lo que ha mejorado los resultados en salud y la calidad de vida de las personas con el diagnóstico de Hemofilia A.<sup>(15)</sup>

## 8. HISTORIA CLÍNICA

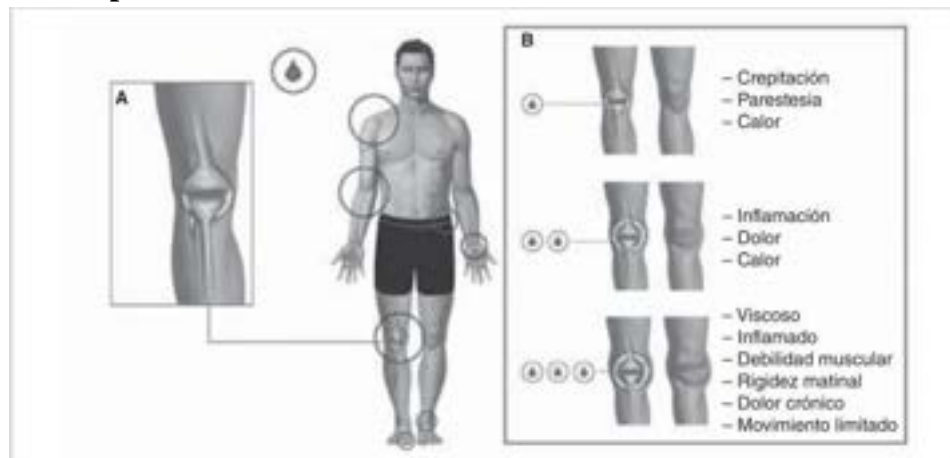
### 8.1 Hemofilia

La hemorragia es la principal manifestación clínica de la hemofilia que puede presentarse en diferentes partes del organismo, siendo más frecuentes en las de articulaciones (hemartrosis), mucosas y músculos. Pueden ser internas o externas, espontáneas o traumáticas.<sup>(14)</sup>



La hemartrosis afecta principalmente articulaciones grandes como tobillos, rodillas, codos y hombros también artropatías en caderas.<sup>(14)</sup> Las hemartrosis repetidas originan una patología característica denominada *artropatía hemofílica* que provoca una severa limitación de la función articular y dolor crónico. El objetivo primario del tratamiento es la prevención de su desarrollo.<sup>(16)</sup>

**Figura 1. A: Principales sitios de afección articular en la hemofilia**  
**B: El proceso de afección articular crónica en la hemofilia**



Fuente: García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. *Gac Med Mex.* 2013;149 (3)

### 8.1.2 Anamnesis

Realizar una anamnesis exhaustiva y examen físico detallado para descartar causas locales u orgánicas de hemorragia. Es imprescindible investigar los antecedentes familiares y personales y recomendar estudios de laboratorio generales y específicos, que permitan establecer un diagnóstico diferencial con entidades similares.<sup>(14)</sup>

### 8.1.3 Examen Físico

Se deben revisar las mucosas oral y nasal. En la telangiectasia hemorrágica hereditaria es frecuente encontrar lesiones típicas de arañas vasculares en la lengua, los labios y la nariz. La presencia de hiperelasticidad de la piel e hiperextensibilidad de las articulaciones, son elementos esenciales para el diagnóstico del síndrome de Ehlers-Danlos o alguna variante diagnóstica relacionada.<sup>(14)</sup>

### 8.1.4 Cuadro Clínico

- Paciente con hemorragias espontáneas o desproporcionadas al evento traumático que en muchas ocasiones pueden ser serias o que amenazan la vida.
- Presencia de hematomas o equimosis.
- Antecedentes familiares (línea materna: primos, tíos, hermanos).
- Episodios de hemorragia exagerada, hemartrosis, hematomas y equimosis desproporcionadas y hematuria, no siempre están relacionados con trauma.<sup>(17)</sup>

- La hemartrosis es el evento más frecuente y representa el 65% a 80% de todas las hemorragias en el paciente hemofílico.
- Se debe considerar que un 30% de los enfermos no presentan antecedentes familiares conocidos.

Los pacientes con hemofilia leve posiblemente no sangren excesivamente hasta que experimenten un traumatismo o una cirugía. Pueden producirse hemorragias específicas: bucales, epistaxis, laceraciones y abrasiones, que pueden tratarse de forma domiciliaria con posterior visita a un especialista para valoración. Otras hemorragias consideradas muy graves, que ponen en riesgo la vida y que deben ser tratadas como emergencia son: hemorragias craneales, del sistema nervioso central (SNC), abdominales, en garganta, cuello y gastrointestinales.<sup>(18)</sup>

La localización de las hemorragias determina si el episodio de hemorragia es grave o si pone en riesgo la vida [tabla 2](#).

**Tabla 2. Sitios de sangrado en la hemofilia**

Gravedad	Sitio de sangrado
<b>Grave</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Articulaciones (hemartrosis)</li> <li>• Músculos, particularmente compartimentos profundos (psoas ilíaco, pantorrilla y antebrazo)</li> <li>• Membranas mucosas en la boca, nariz y tracto genitourinario</li> </ul>
<b>Potencialmente mortal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intracraneal</li> <li>• Cuello o garganta</li> <li>• Gastrointestinal</li> </ul>

Fuente: Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;p:21<sup>(2)</sup>

La frecuencia de los eventos de sangrado varía de acuerdo con su localización, como se muestra en la [tabla 3](#).

**Tabla 3. Frecuencia aproximada de sangrado en diferentes sitios**

Sitio de hemorragia	Frecuencia aproximada
Articulaciones <ul style="list-style-type: none"> <li>• Más comunes en articulaciones de mayor movilidad (tobillos, rodillas y codos)</li> <li>• Menos común en articulaciones multiaxiales (hombros, muñecas y caderas)</li> </ul>	70–80 %
Músculo	10–20 %
Otros sitios (hemorragias mayores)	5-10 %
Sistema nervioso central	<5 %

Fuente: Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;p:21<sup>(2)</sup>

La gravedad de la hemofilia se relaciona con el nivel plasmático de los factores VIII/IX (FVIII/FIX), como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4. Relación de la gravedad del sangrado con el nivel de factor de coagulación**

Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios de sangrado
<b>Grave</b>	<1 UI/dL (< 0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables
<b>Moderado</b>	1 - 5 UI/dL (0.01 a 0.05 UI/mL) o 1 a 5 % de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores
<b>Leve</b>	5 - 40 UI/dL (0,05–0,40 UI/mL) o 5% - < 40% de lo normal	Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes

**Fuente:** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;p:20<sup>(2)</sup>

## 8.2 Manifestaciones clínicas de otros trastornos congénitos de coagulación

### 8.2.1 Trombastenia de Glanzmann (TG)

Las manifestaciones clínicas de la TG son variables: algunos pacientes tienen solo hematomas mínimos, mientras que otros presentan hemorragias frecuentes, graves y potencialmente fatales. Las manifestaciones más comunes son: púrpura, epistaxis, hemorragia gingival y menorragia, son características casi constantes; el sangrado gastrointestinal y la hematuria son menos frecuentes. En la mayoría de los casos, los síntomas de hemorragia se manifiestan rápidamente después del nacimiento, incluso si la TG se diagnostica solo ocasionalmente en la edad adulta. <sup>(20)</sup>

### 8.2.2 Déficit de Factor VII (FVII)

Se caracteriza por niveles reducidos o ausentes del FVII que resulta en diátesis hemorrágica de gravedad variable; puede heredarse junto con otras deficiencias de factor o puede ser adquirida como consecuencia de enfermedad hepática, deficiencia de vitamina K o consumo de antagonistas de la vitamina K como warfarina o acenocumarol. <sup>(9)</sup>

La frecuencia y/o gravedad de los síntomas, dependerá de la deficiencia de Factor VII en la sangre de una persona.

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, desde asintomáticas hasta hemorragias graves y potencialmente mortales. Los síntomas más frecuentes (epistaxis, menorragia, propensión a hematoma, sangrado de encías) indican que la enfermedad es leve en la mayoría de los casos, imitando el cuadro clínico de un trastorno plaquetario. En casos severos o muy severos

se caracterizan por síntomas como hemartrosis, hematomas musculares o incluso hemorragia del sistema nervioso central (SNC), gastrointestinal (GI) y hemorragia posoperatoria. <sup>(9)</sup>

### **8.2.3 Déficit de Factor X**

Debido a este defecto ya sea por la deficiencia de Factor X o un mal funcionamiento de este, la reacción de coagulación se interrumpe prematuramente y el coágulo sanguíneo no se forma. La frecuencia y/o gravedad de los síntomas, dependerá de la deficiencia de Factor VII en la sangre de una persona. Entre los síntomas más comunes se encuentran la epistaxis, propensión a los moretones, hemorragia gastrointestinal, hemartrosis, hemorragias musculares, hemorragia del muñón del cordón umbilical al nacer, hemorragias en la boca (después cirugías o extracciones dentales y hemorragias durante o después de lesiones o cirugías). <sup>(21)</sup>

### **8.2.4 La Enfermedad de Von Willebrand (EvW)**

La EvW se caracteriza principalmente por un sangrado mucocutáneo excesivo como menorragia, epistaxis, fácil formación de hematomas, hemorragia de la cavidad oral, sangrado prolongado de heridas leves, hemorragia después de una extracción dental, cirugía y / o parto, y sangrado musculoesquelético, incluido el sangrado articular observado en casos más graves. <sup>(12)</sup> La frecuencia y la gravedad de los síntomas son muy heterogéneas y dependen del grado de reducción de FVIII y FvW en el plasma.

## **9. DIAGNÓSTICO**

### **9.1 Hemofilia**

El diagnóstico de la hemofilia combina un índice de sospecha por antecedentes familiares, manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio. para detección temprana en familias que tienen un portador activo conocido o antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos o sangrado excesivo por cirugía o post traumático. <sup>(22)</sup>

#### **9.1.1 Precoz en pacientes con antecedentes familiares**

Se aconseja obtener sangre del cordón umbilical (colocar en un tubo con citrato, centrifugar y separar el plasma) y determinar el nivel de FVIII/FIX en caso de neonatos masculinos de madres portadoras o con posibilidad de serlo. <sup>(22)</sup> El diagnóstico de Hemofilia B leve puede ser difícil por los niveles normalmente disminuidos de FIX en los neonatos (que se normalizan alrededor del sexto mes de vida). <sup>(22)</sup>

#### **9.1.2 Molecular**

Constituye el método para identificar la mutación responsable de la hemofilia y es el método recomendado para detección de portadoras.

### 9.1.3 Prenatal

En la actualidad es posible realizar el diagnóstico prenatal y de portadora de hemofilia por técnicas de análisis del ADN en las embarazadas de riesgo.

De igual manera, es también posible, realizar un diagnóstico prenatal por medio del estudio genético de una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 11 de gestación, o de amniocentesis (la cual se recomienda realizar alrededor de la semana 20 de gestación). También, en algunos casos, es posible realizar el estudio genético (preimplantación) en embriones. Se recomienda conocer la mutación de la familia con anterioridad para poder realizar los estudios.

### 9.1.4 Diferencial

El diagnóstico diferencial de las Hemofilias A y B, debe de hacerse con:

*Hemofilia adquirida:* auto anticuerpos contra Factor VIII y IX. Deficiencia de Factor XI, Factor XII, Calicreína y Cininogeno, estas deficiencias no se manifiestan con trastornos hemorrágicos. Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial por anticoagulantes circulantes. La Hemofilia A, debe diferenciarse de la Enfermedad de Von Willebrand tipo 3 o 1 severo y de la Enfermedad de Von Willebrand 2N.

#### 9.1.4.1 Pruebas de laboratorio

Para el tamizaje se puede realizar pruebas de laboratorio como: hemo-leucograma, el TPTA; el TP y el fibrinógeno. Las pruebas de coagulación revelan comúnmente un TPTA prolongado con un TP normal. Otra parte importante del diagnóstico incluye el abordaje prenatal<sup>(13)</sup>. Un diagnóstico definitivo de hemofilia se basa en la cuantificación del factor de coagulación para demostrar la deficiencia de FVIII o FIX.<sup>(2)</sup>

**Tabla 5. Interpretación de pruebas de detección**

Posible diagnóstico	Tiempo de protrombina	Tiempo de tromboplastina	Conteo de plaquetas
Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A o B	Normal	Prolongado <sup>a</sup>	Normal
Deficiencia de Factor XI	Normal	Prolongado	Normal
Enfermedad de Von Willebrand	Normal	Normal o Prolongado <sup>a</sup>	Normal o reducido
Deficiencia de Factor VII	Prolongado	Normal	Normal
Deficiencia de Factor X	Prolongado	Prolongado	Normal
Defecto Plaquetario	Normal	Normal	Normal o reducido

**Fuente:** Adaptado de Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;p:37<sup>(2)</sup> <sup>a</sup>El mismo patrón puede ocurrir en presencia de FXI, FXII, precalicreína o deficiencia de cininógeno de alto peso molecular.

La realización de estas pruebas garantizará una mejor calidad de vida, así como también concientizar a la ciudadanía de esta condición poco conocida.

**Tabla 6. Pruebas de laboratorio, resultados y causas**

Resultado de la prueba		Causas del patrón de resultado de la prueba
TP	TTPa	
Prolongado	Normal	Heredado Deficiencia del factor VII Adquirido Deficiencia leve de vitamina K
Normal	Prolongado	Deficiencia de factor VIII, IX o XI Enfermedad de Von Willebrand (variable)

**Fuente:** Elaborado por SODOHEM con información de WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020<sup>(2)</sup>

## 9.2 Diagnósticos de otros trastornos congénitos de coagulación

### 9.2.1 Trombastenia de Glanzmann

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con hemorragia mucocutánea con ausencia de agregación plaquetaria en respuesta a todos los estímulos fisiológicos, un recuento y morfología plaquetarios normales. <sup>(20)</sup>

### 9.2.2 Déficit de Factor VII

El diagnóstico de la deficiencia de Factor VII se realiza mediante una prueba específica que mide la cantidad de Factor VII en la sangre. <sup>(8)</sup>

### 9.2.3 Déficit de Factor X (FX)

El diagnóstico de la afección puede ocurrir a cualquier edad, aunque las formas más graves a menudo se diagnostican durante el primer mes de vida <sup>(23)</sup> y se realiza mediante una prueba específica que mide la cantidad de FX en la sangre.

En el déficit de FX tanto el TP como la TTPa se encuentran prolongados. Hay varios métodos de ensayo disponibles (basados en el TP o en el TTPa, cromogénicos, inmunológicos). <sup>(26)</sup>

### 9.2.4 La Enfermedad de Von Willebrand (EvW)

El diagnóstico de EvW comienza con la evaluación clínica del fenotipo hemorrágico que suele caracterizarse por hemorragia mucocutánea. Un historial de hemorragia puede ser sugestivo de EvW cuando se notifican al menos tres síntomas hemorrágicos diferentes o la puntuación de hemorragia es mayor de 3 en hombres o mayor de 5 en mujeres. La puntuación de hemorragia es un índice sumativo que representa tanto el número como la gravedad de la hemorragia que se genera sumando la gravedad de todos los síntomas de hemorragia notificados y clasificados de acuerdo con una escala arbitraria. <sup>(24)</sup>

Se puede diagnosticar mediante investigación de laboratorio utilizando múltiples pruebas para evaluar los niveles y funciones de EvW. En los pacientes con EvW, el recuento de plaquetas suele ser normal, solo en el tipo 2B se puede encontrar una trombocitopenia leve a



moderada. El tiempo de sangrado (TS) suele estar aumentado, el TP es normal, mientras que el tiempo de TTPa puede prolongarse, dependiendo de los niveles plasmáticos de FVIII. <sup>(24)</sup>

## 10. TRATAMIENTO

El tratamiento de la Hemofilia ha ido evolucionando mucho en los últimos años, lo cual se ha traducido en un aumento importante de la esperanza de vida de los pacientes.

El mejor tratamiento para las personas con hemofilia tiene un enfoque integral, que fomenta la salud física, psicosocial y la calidad de vida, a la vez que disminuye la morbi-mortalidad. Esto se logra con el trabajo en conjunto de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, paciente y su familia, para dar una atención individualizada, de acuerdo con las necesidades y situaciones específicas de cada paciente, basado en el protocolo.

Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes incluyen: la prevención de hemorragias y daño articular, la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias y el manejo de las complicaciones.

El tratamiento puede ser profiláctico o episódico (conocido también como “a demanda”) y si aparecen inhibidores, la terapia se denomina inducción a inmunotolerancia.

La profilaxis en la hemofilia consiste en la administración periódica de productos terapéuticos cuyo objetivo es mantener la hemostasia a fin de evitar hemorragias, particularmente hemorragias articulares, que darían lugar a artropatía y discapacidad. La profilaxis debería permitir a las personas con hemofilia llevar vidas saludables y activas, inclusive su participación en la mayoría de las actividades físicas y sociales (en el hogar, la escuela, el trabajo y la comunidad), de manera similar a la población no hemofílica. <sup>(2)</sup>

**Tabla 7. Profilaxis convencional con factor para hemofilia A y B, definida según el momento de inicio de la profilaxis**

Protocolo	Definición
Tratamiento episódico ("a demanda")	Tratamiento administrado en el momento del sangrado clínicamente evidente en paciente con sangrado agudo o requerimiento de cirugía, ya sea que presente o no inhibidores.
Profilaxis primaria	Profilaxis regular continua, iniciada en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen físico o estudios de imágenes (o ambos) y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y de los 3 años.
Profilaxis secundaria	Profilaxis regular continua, iniciada después de dos o más hemorragias en articulaciones, pero antes de la aparición de la enfermedad articular; generalmente a los 3 años después.
Profilaxis terciaria	Profilaxis regular continua, iniciada después de la aparición de la enfermedad articular documentada. La profilaxis terciaria generalmente se refiere a la profilaxis iniciada en la edad adulta.

Profilaxis intermitente ("periódica")	Profilaxis continua regular, iniciada después de la aparición de la enfermedad articulada documentada, administrado para prevenir hemorragias por períodos que no exceden las 45 semanas en un año. Generalmente aplica a la iniciada en la edad adulta.
---------------------------------------	--

Fuente: Adaptado de Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;p:74<sup>(2)</sup>

## 10.1 Tratamiento Hemofilia

### 10.1.1 Concentrados de Factores de Coagulación

Según las recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), el tratamiento de elección para tratar y prevenir hemorragias en personas con hemofilia ha sido utilizar Concentrados de Factores de Coagulación (CFC) que son seguros y eficaces. Los CFC se clasifican de acuerdo a su fuente de origen en: a) productos derivados del plasma con inactivación viral (elaborados a partir de plasma de donantes de sangre) y b) productos recombinantes (fabricados utilizando células modificadas genéticamente y tecnología recombinante).<sup>(2)</sup> Respecto a la vida media del producto se clasifican en concentrados de vida media estándar y de vida media extendida.

Una complicación grave del tratamiento, que puede presentarse cuando las personas con hemofilia son expuestas a CFC, es la presencia de inhibidores. Algunos pacientes pueden presentar una respuesta inmunológica a los concentrados de factor: su sistema inmunológico podría percibirlos como proteínas ajenas y formar inhibidores (anticuerpos) contra estos, lo que los hace ineficaces para el tratamiento o la prevención de hemorragias.

#### 10.1.1.1 Tratamiento Hemofilia A: Factor VIII

Se encuentran disponibles en dosis que varían entre aproximadamente 250 a 3,000 unidades cada una. En ausencia de un inhibidor, cada unidad de FVIII de vida media estándar (VME) por kilogramo de peso corporal infundida intravenosamente, elevará el nivel plasmático de FVIII en aproximadamente 2 UI/dL. La vida media es alrededor 12 horas.<sup>(2)</sup>

La dosis se calcula multiplicando el peso del paciente (en kilogramos) por el nivel deseado de FVIII en UI/dL, multiplicado por 0.5.<sup>(2)</sup>

- Ejemplo:  $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (IU/dL nivel deseado)} \times 0.5 = 1000 \text{ IU de FVIII}$ .<sup>(2)</sup>

El FVIII debe infundirse lentamente por vía intravenosa (IV), a una velocidad de infusión que no exceda 3 mL por minuto en adultos y debe medirse el nivel máximo del factor del paciente entre 15 y 30 min. después de la infusión para verificar el nivel de actividad del FVIII esperado con la dosis administrada.

La infusión continua de FVIII debe ser supervisada por un hematólogo con experiencia. Un bolo de 50 unidades/kg seguido de 4-5 unidades/kg, por hora de FVIII proporcionará un nivel de FVIII aproximado del 100% en un paciente con hemofilia A severa. Los niveles de factor deben vigilarse diariamente.<sup>(2)</sup>

Los concentrados de FVIII son estables en soluciones IV a temperatura ambiente durante por lo menos 12 horas. Por lo tanto, las bolsas de concentrados de factor para infusión continua de 12 horas pueden prepararse en la farmacia hospitalaria y administrarse sin preocupaciones de inactivación proteolítica, degradación o contaminación bacteriana.<sup>(2)</sup>

Para pacientes sometidos a cirugía o aquellos con hemorragias graves que requieren infusiones frecuentes, es necesario el control de laboratorio de los niveles de FVIII, incluida la medición del nivel valle de FVIII para ayudar en el cálculo de dosis posteriores.<sup>(2)</sup>

#### **10.1.1.2 Tratamiento Hemofilia B: Factor IX**

Los concentrados de FIX coagulante purificados están en gran parte libres de los riesgos de trombosis y complicaciones relacionadas con la Coagulación Intravascular Diseminada (CID).<sup>(2)</sup>

Las ampollas se encuentran disponibles en presentaciones que varían entre aproximadamente 250-1 000 unidades cada una.

Cada unidad de FIX de vida media estándar por kilogramo de peso corporal infundida intravenosamente elevará el nivel plasmático de FIX en 1% aproximadamente. La semivida es de alrededor de 18 a 24 horas. Debido a un decremento en la recuperación del FIX, requiere aproximadamente 20-50% más producto para lograr el mismo nivel máximo. La dosis frecuentemente utilizada en adultos es 1.2 unidades/kg.<sup>(2)</sup>

La fórmula para calcular la dosis de FIX plasmático es tomar el peso del paciente en kilos y multiplicarlo por el nivel de factor deseado, lo que indicará el número de unidades de factor necesarias.<sup>(2)</sup>

- Ejemplo:  $45 \text{ kg} \times 40 (\% \text{ nivel deseado}) = 1800 \text{ unidades de FIX}$
- Para rFIX, la dosis se calcula como  $2\,000 \text{ UI} \div 0.8$  (o  $2\,000 \text{ UI} \times 1.25$ ) = 2 500 UI para adultos, y  $2\,000 \text{ UI} \div 0.7$  (o  $2\,000 \text{ UI} \times 1.43$ ) = 2 860 UI para niños.<sup>(2)</sup>

El FIX debe infundirse lentamente por vía IV, a una velocidad de infusión que no exceda un volumen de 3 mL por minuto. La infusión continua de concentrados de FIX purificados debe ser supervisada por un hematólogo con experiencia.

Los desarrollos más recientes en HB para terapia de reemplazo con FIX se han centrado en los factores de vida media extendida con objeto de reducir la carga que supone el tratamiento profiláctico con perfusiones intravenosas cada 3 o 4 días con los FIX plasmáticos y 7 a 14 días con los concentrados r-FIX VM extendida.<sup>(2, 25)</sup> como se resume en la [tabla 8](#) de la siguiente página.

**Tabla 8. Patrones de práctica: Niveles plasmáticos máximos de factor y duración de la administración**

	Hemofilia A				Hemofilia B			
	Patrón de práctica con dosis más bajas		Patrón de práctica con dosis más altas		Patrón de práctica con dosis más bajas		Patrón de práctica con dosis más altas	
Tipo de hemorragia	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento (d)	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento (d)	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento (d)	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento (d)
Articular	10-20	1-2 <sup>a</sup>	40-60	1-2 <sup>a</sup>	10-20	1-2 <sup>a</sup>	40-60	1-2 <sup>a</sup>
Muscular superficial/sin compromiso NV (excepto iliopsoas)	10-20	2-3 <sup>a</sup>	40-60	2-3 <sup>a</sup>	10-20	2-3 <sup>a</sup>	40-60	2-3 <sup>a</sup>
Iliopsoas o muscular profunda con lesión NV o pérdida sustancial de sangre								
Inicial	10-20	1-2	80-100	1-2	15-30	1-2	60-80	1-2
Mantenimiento	10-20	3-5 <sup>b</sup>	30-60	3-5 <sup>b</sup>	10-20	3-5 <sup>b</sup>	30-60	3-5 <sup>a</sup>
Intracraneal								
Inicial	50-80	1-3	80-100	1-7	50-80	1-3	60-80	1-7
Mantenimiento	20-40	8-14	50	8-21	20-40	8-14	30	8-21
	30-50	4-7	-	-	30-50	4-7	-	-
Garganta y cuello								
Inicial	30-50	1-3	80-100	1-7	30-50	1-3	60-80	1-7
Mantenimiento	10-20	4-7	50	8-14	10-20	4-7	30	8-14
Gastrointestinal								
Inicial	30-50	1-3	80-100	7-14	30-50	1-3	60-80	7-14
Mantenimiento	10-20	4-7	50		10-20	4-7	30	
Renal	20-40	3-5	50	3-5	15-30	3-5	40	3-5
Laceración profunda	20-40	5-7	50	5-7	15-30	5-7	40	5-7
Cirugía (mayor)								
Preoperatorio	60-80		80-100		50-70		60-80	
Posoperatorio <sup>c</sup>	30-40	1-3	60-80	1-3	30-40	1-3	40-60	1-3
	20-30	4-6	40-60	4-6	20-30	4-6	30-50	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14	10-20	7-14	20-40	7-14
Cirugía (menor)								
Preoperatorio	40-80		50-80		40-80		50-80	
Posoperatorio <sup>d</sup>	20-50	1-5	30-80	1-5	20-50	1-5	30-80	1-5

**Fuente:** Adaptado de Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;p:93<sup>(2)</sup>

**Notas:** En este cuadro, los niveles máximos de factor deseados de la terapia de reemplazo con CFC que se muestran para el tratamiento de hemorragias en diferentes sitios anatómicos representan los rangos en los patrones de prácticas a escala mundial, dependiendo de los recursos disponibles. Sería importante reconocer que el objetivo de dicho tratamiento es el control eficaz de la hemorragia, el cual debería ser igual en todo el mundo.

### 10.1.2 Tratamiento episódico o “a demanda”

Para tratar episodios de hemorragia, llevar el nivel de factor correspondiente (dependiendo del tipo de hemofilia) a 40% con los primeros síntomas o después del traumatismo.

Para elevar el nivel de factor a 40-50% a menudo se requiere una segunda infusión 24 horas después. Debe vigilarse al paciente para evitar trastornos neurovasculares.

En el caso de hemorragias musculares más graves, se requieren una dosis mayor de factor para alcanzar niveles de 80-100%. (Consulte las explicaciones previas para calcular la dosis).

### 10.1.3 Tratamiento profiláctico

El tratamiento profiláctico consiste en la medicación de la terapia sustitutiva correspondiente, dependiendo del tipo de hemofilia, para prevenir el sangrado (hemorragias) y la destrucción de las articulaciones, por lo que debe ser el objetivo del tratamiento para preservar la función musculo-esquelética normal.

La profilaxis no revierte el daño articular establecido; sin embargo, disminuye la frecuencia de las hemorragias y puede retardar la progresión de la enfermedad articular y mejorar la calidad de vida.<sup>(22)</sup>

El tratamiento profiláctico ofrece las ventajas de reducir episodios de hemartrosis y por lo tanto la artropatía hemofílica y la necesidad de cirugías articulares correctivas, reduce la frecuencia de hemorragias cerebrales y musculares, así como también reduce la necesidad de hospitalización, mejorando la calidad de vida de los pacientes.<sup>(22)</sup>

**Tabla 9. Profilaxis convencional con factor de coagulación de vida media convencional definida según la intensidad**

Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B
Profilaxis con dosis alta	25-40 UI FVIII/kg cada 2 días (>4000 UI/kg por año)	40-60 UI FIX/kg 2 veces por semana (>4000 UI/kg por año)
Profilaxis con dosis intermedia	15-25 UI FVIII/kg 3 días por semana (1500-4000 UI/kg por año)	20-40 UI FIX/kg 2 veces por semana (2000-4000 UI/kg por año)
Profilaxis con baja dosis (con incremento de la intensidad de la dosis según necesidad) <sup>a</sup>	10-15 UI FVIII/kg 2-3 días por semana (1000-1500 UI/kg por año)	10-15 UI FIX/kg 2 veces por semana (1000-1500 UI/kg por año)

<sup>a</sup> Solo debe tomarse como punto de partida del tratamiento sustitutivo y debe ser ajustada, en la medida de lo posible, a prevenir hemorragias.

**Fuente:** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;p:74<sup>(2)</sup>

#### **10.1.4 Hemofilia A o B con inhibidores**

Se debe sospechar la presencia de un inhibidor nuevo en cualquier paciente que no responda clínicamente a los factores de coagulación, en particular si anteriormente respondió a ellos. En esta situación, se disminuye seriamente la expectativa de recuperación y de vida media del factor de coagulación transfundido. Se presenta con mayor frecuencia en hemofilia grave, con una incidencia de 20-30% en hemofilia A grave y 5-10% en hemofilia leve-moderada. <sup>(27)</sup>

El manejo de hemorragias en pacientes con inhibidores debe realizarse en un centro de salud, bajo previa comunicación con el hematólogo. La elección del producto para tratar la hemorragia debe basarse en los títulos del inhibidor, registros de respuesta clínica al producto, lugar y naturaleza de la hemorragia.

En ese orden, el manejo de los sangrados en los pacientes con hemofilia e inhibidor depende del sitio, severidad del sangrado, del título y del tipo de respuesta del inhibidor, de la historia de respuesta del paciente al agente bypassante (de desvío o puente), y de la disponibilidad de los agentes terapéuticos. <sup>(16)</sup>

##### **10.1.4.1 Agentes de desvío o puente**

**Factor VII activado recombinante (rFVIIa)** es un agente de derivación que promueve la coagulación a través de vías independientes y dependientes del factor tisular. El rFVIIa se une al factor tisular para activar FX y FIX y permite que se reanude la cascada de coagulación. <sup>(2)</sup>

Está aprobado para el tratamiento de hemorragias en pacientes con inhibidor de FVIII o FIX. La dosis normal es de por lo menos 90 µg/kg, administradas cada dos o tres horas, hasta que se logre la hemostasis o hasta que se considere que el tratamiento ya no es eficaz. Si el paciente presenta un problema más complicado que una simple hemorragia, consulte el médico tratante y/o con un centro de tratamiento de hemofilia.

**Concentrado de Complejo de Protrombina Activado (CCPa)** se usa para tratar a los pacientes con hemofilia A con inhibidores. CCPa contiene principalmente FII no activado (protrombina), FIX, FX y principalmente FVII activado. <sup>(2)</sup> Se recomiendan dosis de 50–100 U/kg de CCPa; no debe sobrepasarse una dosis única de 100 U/kg ni una dosis máxima diaria de 200 U/kg, a menos que la gravedad de la hemorragia requiera y justifique el uso de dosis superiores.

Como CCPa contiene FIX, puede desencadenar o empeorar una respuesta alérgica o anafiláctica; por esa razón, el CCPa se debe evitar en pacientes de la hemofilia B. Sin embargo, en ausencia de tal reacción, CCPa ha demostrado una eficacia similar en el control de hemorragias agudas. <sup>(2)</sup>

#### **10.1.4.2 Manejo de Inhibidor de baja respuesta**

**Hemorragias menores:** FVIII-IX 50-100 UI/kg en bolo EV por día. La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta resolución del cuadro clínico.

**Hemorragias mayores:** FVIII-IX 100 UI/kg en bolo EV como dosis inicial, seguida de 50-100 UI/kg cada 8-12 horas en bolo EV o 10 UI/Kg/hora en infusión continua. Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII-IX deseado (>50%). Si la respuesta clínica no es adecuada y/o no se alcanzan los valores plasmáticos de FVIII o FIX deseados, se recomienda aumentar las dosis y/o disminuir intervalos entre aplicaciones. Ante la persistencia de los síntomas administrar tratamiento indicado en pacientes con inhibidor de alta respuesta.

De ser posible, los pacientes con inhibidores de baja respuesta pueden recibir tratamiento con terapia de reemplazo de factor en dosis mucho más elevadas a fin de neutralizar el inhibidor con una actividad de factor excesiva lo cual logra detener la hemorragia. <sup>(16)</sup>

#### **10.1.4.3 Manejo de Inhibidor de alta respuesta**

**Hemorragias menores:** (independiente del título actual de inhibidor)- rFVIIa: 270 µg/kg/día en bolo EV, o 90 µg/kg cada 2 horas de 1-3 dosis/día o CCPa: 50-100 UI/kg en bolo EV por día. La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta resolución del cuadro clínico. Si no hubiera respuesta al tratamiento, implementar esquema de manejo de hemorragia mayor.

**Hemorragias mayores:** iniciar el tratamiento en forma inmediata con rFVIIa 90-120 µg/kg cada 2 horas o CCPa 100 UI/kg. Evaluar título de inhibidor actual:

- Título bajo (<5UB): inicie el tratamiento indicado para hemorragia mayor y títulos bajos de inhibidor, monitor del Factor VIII o IX de forma frecuente asegurando niveles hemostáticos >50%. Considerar que alrededor del 5º día de inicio de FVIII/IX el título de inhibidor aumenta (>5 UB/ml). En este último caso se deberá utilizar agentes bypassantes.
- Título alto de inhibidor (≥5 UB/ml): rFVIIa: 90-120 µg/kg en bolo EV cada 2 horas durante las primeras 24-48 horas; luego prolongar intervalo de aplicación cada 3-6 horas, según evolución clínica. (En niños puede ser necesario utilizar una dosis mayor a 120 µg/kg) o CCPa: 50-100 UI/kg cada 6-12 horas. Es posible que en estas circunstancias la dosis máxima diaria de 200 UI/kg sea excedida. En este caso debe evaluarse riesgo/beneficio). Se recomienda incrementar la dosis o disminuir los intervalos de dosis si la respuesta clínica es parcial.
- Ante la falta de respuesta o progresión del cuadro, se sugiere cambiar por el agente bypassante alternativo. Si la respuesta al tratamiento con el agente alternativo no es adecuada debería considerarse el tratamiento secuencial con ambos productos. (Terapia secuencial: CCPa 100 UI/kg, a las 6 horas rFVIIa 90 µg/ kg cada 2 horas por 2-3 dosis; a las 4 horas nuevamente CCPa 100 UI/kg). En caso de hemorragias musculares extensas o hematoma de músculo psoas, se sugiere realizar tratamiento indicado en hemorragia mayor.



- Las medidas adyuvantes en el tratamiento de las hemorragias, así como la rehabilitación Kinésica y la profilaxis post evento. <sup>(16)</sup>

### **10.1.5 Terapias de reemplazo sin factor/anticuerpos monoclonales**

Recientemente se han desarrollado terapias de reemplazo sin factor, que permiten una forma de administración más sencilla, superando la limitación de las terapias actuales de reemplazo de factores de coagulación (corta vida media, administración intravenosa y riesgo de formación de inhibidores), lo que ayuda a aumentar el cumplimiento de la terapia.<sup>(2)</sup>

#### **10.1.5.1 Emicizumab**

Está indicado para la profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes adultos y pediátricos recién nacidos y mayores con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con o sin inhibidores del factor VIII. <sup>(28)</sup>

Dosis de carga recomendada: 3 mg/kg subcutáneo, una vez por semana por 4 semanas. <sup>(2)</sup>

Dosis de mantenimiento:

- 1,5 mg / kg una vez a la semana <sup>(2)</sup>
- 3 mg / kg una vez cada dos semanas <sup>(2)</sup>
- 6 mg / kg una vez cada cuatro semanas <sup>(2)</sup>

### **10.1.6 Manejo del dolor**

Si bien el tratamiento hemostático debe administrarse tan pronto como sea posible para detener el sangrado, a menudo se necesitan medicamentos para el control del dolor<sup>(2)</sup> (ver Tabla 10).

Para las personas con hemofilia con dolor agudo debido a hemorragia articular o muscular, la FMH recomienda la administración inmediata de concentrados de factor de coagulación para detener el sangrado, analgésicos y medidas complementarias como inmovilización, compresión y entablillado para minimizar el dolor, si corresponde. <sup>(2)</sup>

**Tabla 10. Estrategias para el manejo del dolor en personas con hemofilia**

<b>Severidad</b>	<b>Terapia analgésica</b>
1	Paracetamol/acetaminofén <i>Si no es efectivo:</i>
2	Inhibidores COX-2* (ej., celecoxib, meloxicam, nimesulida y otros) o Paracetamol/acetaminofén con codeína (3-4 veces al día) o Paracetamol / acetaminofén con tramadol (3-4 veces/día)
3	Morfina: utilizar un producto de liberación lenta junto con un rescate de liberación rápida como analgésico de escape. Aumentar el uso del producto de liberación lenta si el de liberación rápida se utiliza más de 4 veces por día

**Fuente:** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;p:28<sup>(2)</sup>

**Notas:** Si, por alguna razón se hubieran suspendido los medicamentos durante algún tiempo, los pacientes que hubieran estado tomando y tolerando altas dosis de narcóticos, deberán reiniciar el tratamiento con una dosis menor o bien utilizar un analgésico menos potente, con la supervisión de un médico. \* Los inhibidores COX 2 deben ser usados con cuidado en pacientes con hemofilia, si sufren de hipertensión o poseen daño renal.

### **10.1.7 Seguimiento**

- El tratamiento profiláctico ofrece las ventajas de reducir episodios de hemartrosis y por lo tanto la artropatía hemofílica y la necesidad de cirugías articulares correctivas, reduce la frecuencia de hemorragias cerebrales y musculares, así como también reduce la necesidad de hospitalización, mejorando la calidad de vida de los pacientes. <sup>(22)</sup>
- Tratamiento a demanda en caso de que se presente alguna hemorragia que requiera medicación.
- Referir a un centro o servicio especializado en hemofilia para valoración por todo el equipo multidisciplinario una vez al año, si no se presentan situaciones que ameriten evaluación antes del año.
- Rehabilitación para reducir el impacto de los daños causados por hemofilia, principalmente a nivel musculo esquelético y sus consecuencias, a fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con hemofilia. <sup>(29)</sup>
- Incluir los pacientes y familiares o cuidadores, en programas de educación sobre la enfermedad, medidas de prevención, procedimientos por seguir en caso de emergencias y complicaciones en general.
- Incentivar la incorporación de actividad física y realización de deportes, de forma individualizada y dependiendo de las condiciones físicas de cada paciente, proporcionando un entrenamiento básico de los ejercicios recomendados, incluyendo deportes de bajo riesgo.
- Orientar al paciente sobre cómo elaborar una bitácora, donde se anoten las características de los sangrados, fechas, causas del sangrado, ya sea por trauma o espontáneo, el manejo que se dio, colocación de factor y medidas generales realizadas.

## **10.2 Tratamiento de otros trastornos de coagulación**

### **10.2.1 Trombastenia de Glanzmann**

El tratamiento estándar para la hemorragia es la transfusión de plaquetas, pero la transfusión repetida puede causar el desarrollo de anticuerpos plaquetarios (contra los antígenos leucocitarios humanos y/o  $\alpha$ IIb $\beta$ 3), lo que potencialmente da como resultado la refractariedad de las plaquetas. Su uso está asociado con el riesgo de infecciones de transmisión sanguínea.<sup>(7)</sup>

El Factor VII recombinante humano activado (rFVIIa) tiene una actividad específica de aproximadamente 50.000 UI/mg. Como referencia, el plasma normal promedio contiene 1 U de actividad de FVII (las concentraciones plasmáticas de FVII y FVIIa son respectivamente

10 nM y 0,1 nM). La mediana de recuperación in vivo de rFVIIa después de la infusión a dosis de 17,5 a 70 µg / kg en el estado sangrante y sin sangrado es de aproximadamente 46% y 44%, respectivamente. <sup>(30)</sup>

### 10.2.2 Déficit de Factor VII

Existen diferentes opciones de tratamiento para la deficiencia de factor VII. Estos incluyen concentrado de factor VII activo recombinante (rFVIIa), concentrado de factor VII, concentrado de complejo de protrombina (CCP) que contenga factor VII y plasma fresco congelado (PFC). <sup>(31)</sup>

En el caso de pacientes femeninas que presenten sangrado transvaginal abundante, las pastillas anticonceptivas, o los fármacos antifibrinolíticos están indicados.

**Tabla 11. Productos de reemplazo de factor para hemorragias o cirugías en pacientes con deficiencias raras de factores de coagulación hereditarios**

Factor deficiente	Cirugía/hemorragia mayor (tratar hasta que se complete la curación)	Sangrado leve/cirugía (tratar durante 2 a 3 días)	Profilaxis
X Nivel objetivo > 20%	Concentrado FX: 25 unidades internacionales/kg PCC (factor 3 o 4): 20 a 30 unidades internacionales/kg PFC: de 15 a 20 ml/kg	Concentrado FX: 25 unidades internacionales/kg PFC: de 15 a 20 ml/kg	Concentrado FX: 25 unidades internacionales/kg PCC (factor 3 o 4) PFC: de 15 a 20 ml/kg
VII Nivel objetivo > 20%	rFVIIa: 15 a 30 mcg / kg Concentrado de FVII: 30 a 40 unidades internacionales/kg PCC (factor 4): 20 a 30 unidades internacionales/kg PFC: de 15 a 20 ml/kg	rFVIIa: 15 a 30 mcg / kg Concentrado de FVII: 30 a 40 unidades internacionales/kg PFC: de 15 a 20 ml/kg	rFVIIa Concentrado de FVII: 30 a 40 unidades internacionales/kg

**Fuente:** Mannucci PM. Rare inherited coagulation disorders - UpToDate. Published 2021. <sup>(32)</sup>

### 10.2.3 Deficiencia de Factor X

La deficiencia hereditaria de factor X requiere un tratamiento de por vida que incluye prevenir o detener los episodios hemorrágicos.<sup>(21)</sup>

Existen dos tratamientos disponibles para la deficiencia de factor X, se incluye el concentrado de complejo de protrombina (CCP) que contenga factor X y plasma fresco congelado (PFC).

<sup>(21)</sup> En el caso de pacientes femeninas que presenten sangrados transvaginal abundante, las pastillas anticonceptivas, o los fármacos antifibrinolíticos están indicados.

### 10.2.4 Enfermedad de Von Willebrand

El tratamiento de la EvW se adapta al tipo y los síntomas de la enfermedad y pueden incluir tratamiento antifibrinolítico, desmopresina y tratamiento de reemplazo del FvW.<sup>(12)</sup>

Dependiendo del tipo de EvW, los episodios hemorrágicos leves generalmente responden al tratamiento intravenoso o subcutáneo con desmopresina, un análogo de vasopresina. Otros tratamientos que pueden reducir los síntomas incluyen inhibidores fibrinolíticos y hormonas para la menorragia y tratamiento de reemplazo del FvW con concentrados de factor de coagulación que contienen tanto VWF como FVIII (concentrado de VWF/FVIII). Las personas con EvW deben recibir tratamiento inmediato para episodios hemorrágicos graves.<sup>(12)</sup>

**Tabla 12. Terapias que se pueden usar para tratar EvW\* y SVW\***

Medicamentos	Dosis	Precauciones
<b>DDAVP o Desmopresina</b>	La dosis es 0,3 microgramos/kg en 50 ml de solución salina en goteo EV de 15-30 minutos.  Subcutánea: la ampolla que contiene 15 microgramos es adecuada para su administración SC.  Dosis pediátrica: No administrar dosis mayores a 20 microgramos. Limitar a 20 ml el volumen de la infusión.	No administrar más de 2 dosis consecutivas, ni con intervalos menores a 12 hrs ni por más de 3 días ya que presenta taquifilaxia, contraindicada en menores de 6 meses y hasta los 2 años porque puede causar hiponatremia y convulsiones.  Los pacientes con hemorragias que padecen EvW tipo 1 generalmente pueden recibir tratamiento con desmopresina
<b>Antifibrinolíticos</b> <b>Ácido tranexámico</b> <b>Acido Épsilon aminocaproico</b>	Pediátrica: 25 mg/kg/dosis (dosis máxima 1.5 g/dosis) vía oral.  Adultos: 10 mg/kg (EV) o 20 mg/kg (oral) cada 6-8 hrs o 500-1000 mg cada 8 hrs.	Como efectos adversos de ambos se observan náuseas, vómitos, diarrea. Ambas deben ajustarse o evitarse en caso de insuficiencia renal.  Contraindicados en hematuria de origen renal o ureteral.

	Pediátrica y adultos: 25-50 mg/kg/dosis. Cada 4-6 horas	
<b>Factor VW</b>	Pediatría: dosis de carga de 40-80 UI/kg y dosis de mantenimiento de 40-60 UI/kg cada 8-12 horas durante un máximo de 7 días	Prevención de hemorragias en casos de cirugía o lesiones graves: dar una dosis de 75 UI/kg 1 hora antes de la cirugía. Una dosis de 25-75 UI/kg debe repetirse a intervalos de 8-12 horas. Después de un tratamiento de 24-48 horas, y a fin de evitar un incremento indeseable del FVIII.
<b>Factor VIII / VWFr</b>	<p>Sangrado mayor o cirugía: dosis inicial de 50 a 80 unidades internacionales/kg, seguida de 40 a 60 unidades internacionales/kg cada 8 a 24 horas para mantener el nivel de FvW de 50 a 100 unidades internacionales/kg durante 2 a 3 días o más, según sea necesario clínicamente.</p> <p>Sangrado menor o cirugía: dosis inicial de 40 a 50 unidades internacionales/kg, seguida de 40 a 50 unidades internacionales/kg cada 8 a 24 horas según sea necesario clínicamente.</p>	EvW tipo 1 2B, 2N ,2M y tipo 3: El tratamiento adecuado para pacientes con estos tipos de EvW es un concentrado de FVIII rico en FvW.
<b>Crioprecipitado</b>	1 UI/5-10 kg de peso, una o dos veces al día.	Dado que podría ser menos seguro que los concentrados inactivados viralmente, no se recomienda su uso a menos que no haya un concentrado disponible

**Fuente:** Elaborado por SODOHEM con información obtenida de Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia. 2017; Protocolos para el Tratamiento de la Hemofilia y de la Enfermedad Von Willebrand; y Ficha de Factor VIII/factor Von Willebrand. <sup>(16,33,36)</sup>

Los concentrados de desmopresina y VWF/FVIII son capaces de cubrir casi todas las indicaciones terapéuticas en la EvW.

El uso en un escenario de la vida real de los concentrados de FvW recombinante proporcionará más información sobre su seguridad para garantizar el uso más apropiado de este agente en la práctica clínica.

**Tabla 13. Esquema representativo de EvW**

Clasificación	Defecto de FVW	Tipo de herencia	Síntomas	Incidencia	Tratamiento
<b>Tipo 1</b>	Déficit cuantitativo parcial	AD	Leves	70-80%	Desmopresina
<b>Tipo 2</b>	Estructural o funcional	Depende del subtipo	Moderados	20%	Desmopresina en la mayoría de los casos
<b>Subtipo 2 A</b>	Agregación plaquetaria anormal	AD o AR			
<b>Subtipo 2 B</b>	Aumento de la unión plaquetaria	AD			
<b>Subtipo 2 M</b>	Disminución de la adhesión plaquetaria	AD o AR			
<b>Subtipo 2 N</b>	Afinidad por el FVIII disminuida	AR			
<b>Tipo 3</b>	Déficit absoluto	AR	Severos	Infrecuente	FVIII y reemplazos de FVW

**Fuente:** AnayaChavira CF, Arriaga López A, Álvarez Torres A. Enfermedad de Von Willebrand como factor de riesgo para hemorragia postparto. Reporte de caso. *Rev la Fac Med.* 2021;64(2):31-37. doi:10.22201/fm.24484865e.2021.64.2.05<sup>(34)</sup>

## 11. CRITERIOS DE INGRESO

Los principales criterios para hospitalización de pacientes con hemofilia y otros trastornos de la coagulación se basan en la severidad de los sangrados. Se consideran motivos de ingreso:

- Hemorragia de sistema nervioso central.
- Hemorragia Digestiva.
- Hemorragias de garganta, cuello, piso de la boca (mucosa oral, lengua y amígdalas).
- En las hemorragias que ponen en riesgo la vida en pacientes con hemofilia A e inhibidores bajos respondedores y altos respondedores con títulos <5 UB.
- En caso de no respuesta a CCPA o reacción alérgica a factor IX, sugerimos usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis inicial de 120-270 µg/Kg.

## 12. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA

Es necesario brindar educación integral a los pacientes, a sus familiares, cuidadores, educadores, e incluso a quienes trabajan con esta población de pacientes con la finalidad de obtener un mayor compromiso del paciente y sus familiares, para mejorar la prevención de las complicaciones y de sus secuelas, tener mejor conocimiento para toma de decisiones en caso de que se presente alguna hemorragia y mayor capacidad individual para la autoinfusión de los productos utilizados.<sup>(37)</sup>

Adicionalmente es importante educar sobre la necesidad de mantenerse físicamente activo, en la medida de las posibilidades del paciente, enseñar la mejor forma de realizar las terapias y ejercicios recomendados (de flexibilidad para mejorar el tono muscular, la coordinación y de fortalecimiento de músculos y articulaciones para disminuir el riesgo de hemartrosis), así como los deportes que el paciente puede realizar con un riesgo mínimo para su condición.<sup>(35)</sup>

Debe indicarse al paciente, los diferentes tipos de deportes que puede realizar sin poner en riesgo su condición. La FMH recomienda para pacientes hemofílicos deportes como: natación, yoga, danza, el golf, las caminatas, ciclismo, pesca, frisbee, y el tenis de mesa y evitar los deportes de alto contacto y velocidad como: fútbol, baloncesto, boxeo, karate, voleibol, entre otros.<sup>(35)</sup> En todo momento deben utilizar equipo de protección dependiendo del deporte realizado (casco, coderas, rodilleras, etc.).

Lo fundamental ante un episodio hemorrágico es tratarlo cuanto antes, por ello, también es importante dentro del autotratamiento que los pacientes o sus cuidadores sepan qué hacer, además de administrar el factor.<sup>(2, 37)</sup>

### **12.1 Pequeñas heridas abiertas**

- Lavar la herida con suero (o en su defecto agua y jabón), desinfectar con un antiséptico (povidona yodada, clorhexidina) y tapar con gasa estéril.
- Si el sangrado persiste, administrar medicación.
- Si la herida requiere sutura, administrar medicación y acudir al hospital.
- Otras pequeñas hemorragias externas (nariz, encías): aplicar una gasa empapada en antifibrinolítico sobre la hemorragia, presionando o taponando.
- Si es hemorragia nasal, presionar con la cabeza flexionada o colocar una torunda mojada en hemostático tópico o agua oxigenada. Si persiste más de 10 minutos, acudir al hospital.

### **12.2 Hemorragias Subcutáneas (Hematomas)**

- Se debe aplicar frío haciendo presión.
- Se puede aplicar también alguna pomada antitrombótica.
- Si el hematoma es muy grande o aumenta mucho de tamaño, valorar administrar medicación o acudir al hospital.

### **12.3 Hematuria (sangre en orina)**

Aumentar la ingesta de líquidos para eliminar mayor cantidad de orina y acudir al hospital para valoración.

### **12.4 Hemorragias Articulares y Musculares**

Para tratar el episodio de la forma más rápida posible, podemos aplicar la terapia RHCE (por sus siglas: Reposo, Hielo, Compresión Elevación) y como primeros auxilios, hasta que se administra la medicación. Esta terapia consiste en:<sup>(39)</sup>



- **Reposo:** la persona no debe mover la zona donde se está produciendo la hemorragia. Para ello, debe descansar la extremidad afectada sobre almohadas o colocando un cabestrillo, si se produce en los dedos, sujetar el dedo afectado suavemente con el de al lado para dejarlo en reposo.
- **Hielo:** colocar un paquete de hielo sobre la zona, siempre envuelto en una toalla o paño húmedo para evitar el contacto directo con la piel. Mantener 5 minutos y retirar durante 1, así sucesivamente.
- **Compresión:** en hemorragias articulares se puede aplicar un vendaje compresivo, siempre y cuando se conozca la técnica. En hemorragias musculares, se debe extremar aún más la precaución porque se pueden producir lesiones en nervios colindantes.
- **Elevación:** elevar la zona afectada por encima del corazón, así se disminuye la presión y por lo tanto la pérdida de sangre.

Una vez aplicados los primeros auxilios y administrar lo más rápido posible la medicación. Si hay mucho dolor, se pueden administrar analgésicos, siempre y cuando no sea ácido acetil salicílico por su acción antiagregante plaquetaria. En el momento en que el dolor desaparece, es importante, siempre que se pueda, comenzar a mover la zona de nuevo, evitando las inmovilizaciones prolongadas innecesarias.

### **12.5 Hemorragias amenazantes de la vida**

- Ante hemorragias importantes: cuello, craneales, abdominales, intestinales (vómitos, rectorragia): administrar una dosis de medicación del factor de coagulación correspondiente, dependiendo del tipo de hemofilia (ver tabla 8), para frenar la hemorragia y acudir al hospital lo más rápido posible.

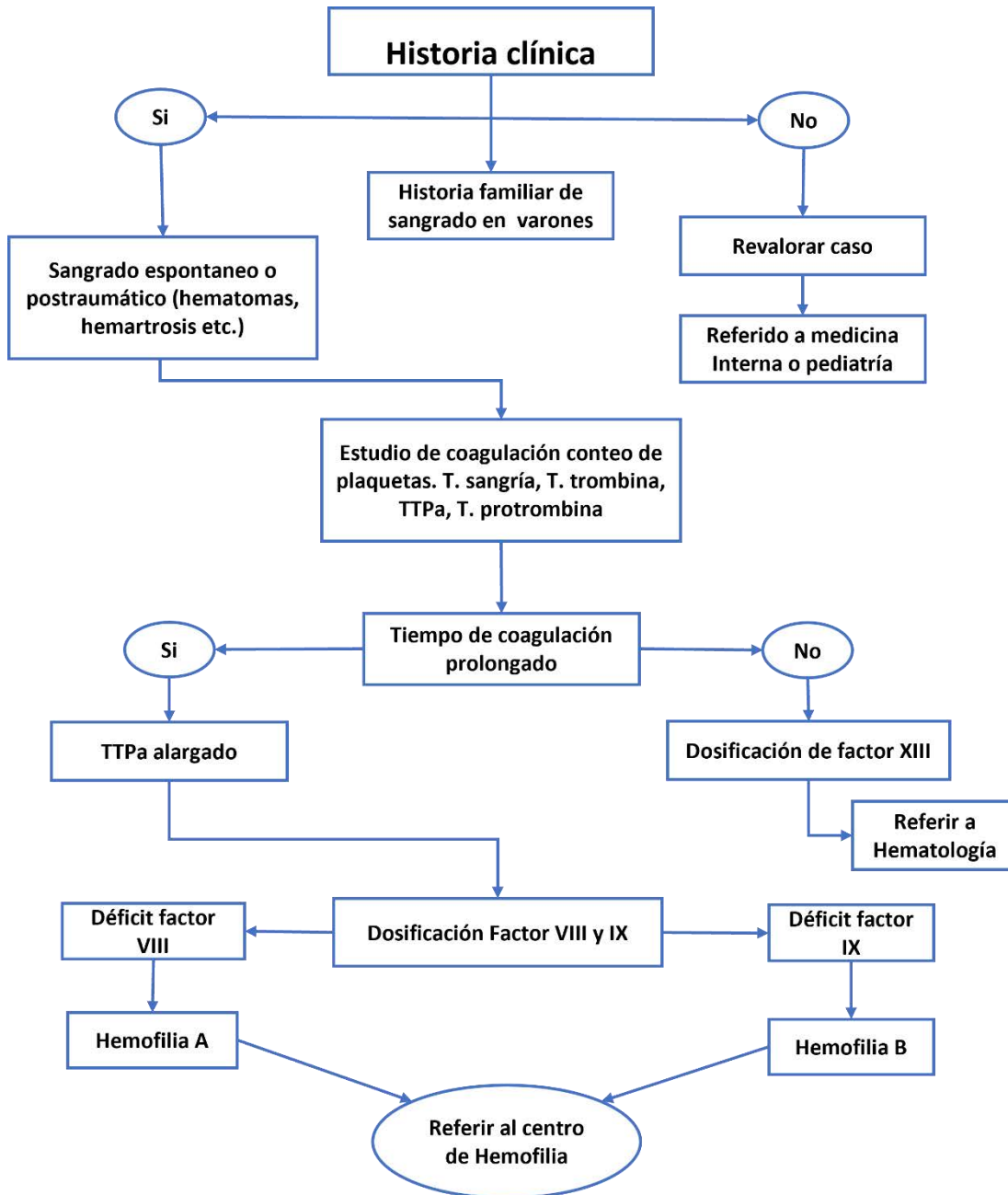
## **13. CRITERIOS DE EGRESO**

Se consideran motivos de egreso cuando: <sup>(38)</sup>

- Se ha controlado una hemorragia grave y ya no hay amenaza a su vida.
- Se ha controlado sangrado prolongado por cortes y raspones menores.
- Se ha controlado los hematomas de fácil formación o hematomas que son grandes, inexplicables o en ubicaciones inusuales.
- Se ha detenido sangrados nasales difíciles de detener.
- Se ha detenido hematuria con sangrado digestivo.
- Se ha controlado sangrado excesivo después de una cirugía o un procedimiento dental.
- Se ha controlado clínicamente las hemartrosis en cualquier articulación.
- Se ha controlado el dolor e hinchazón articular.

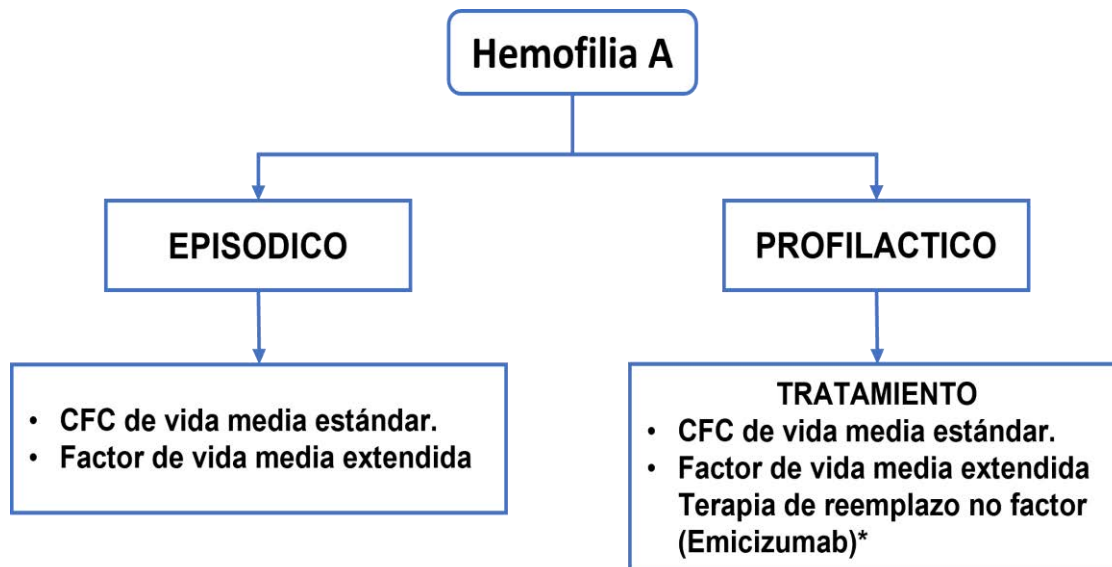
## 14. ALGORITMOS

### 14.1 Algoritmo de Diagnóstico



Fuente: Elaborado por la SODOHEM para el protocolo de manejo de hemofilia 2023

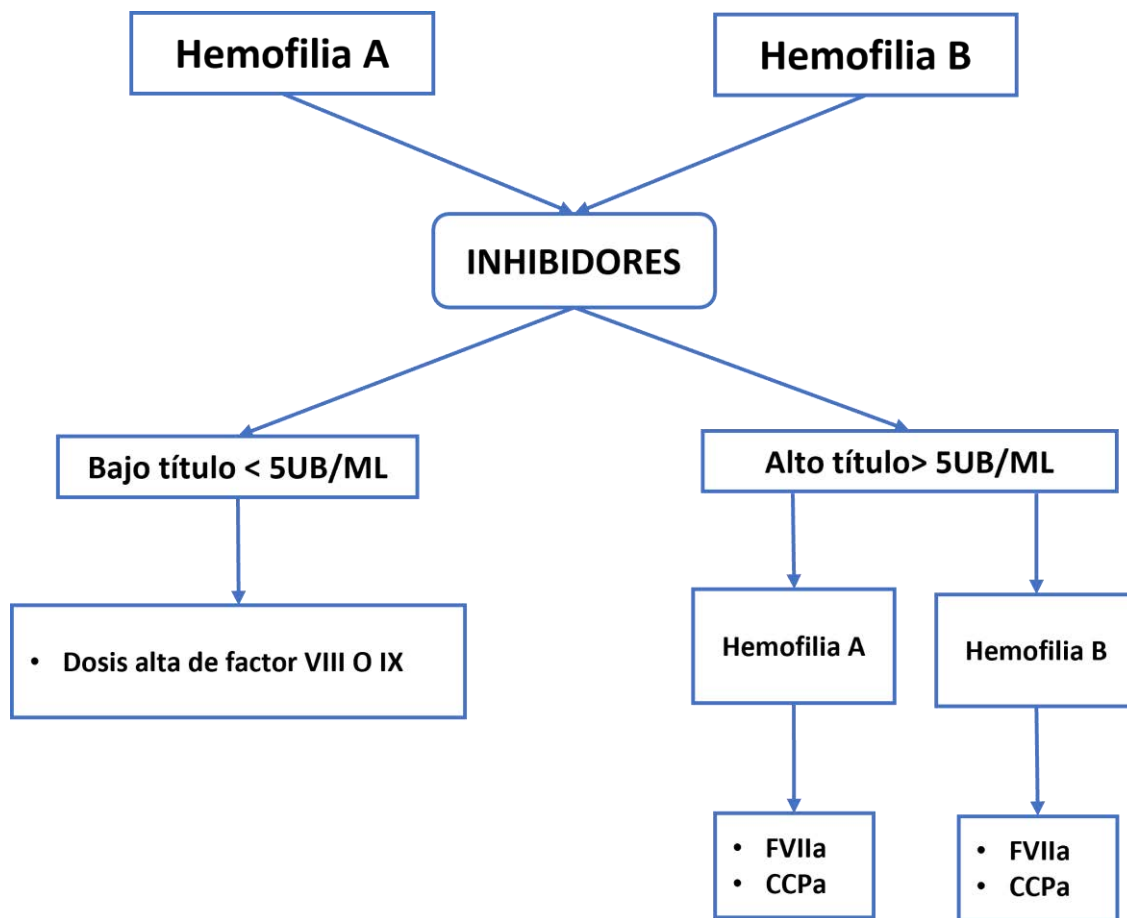
## 14.2 Algoritmo de tratamiento de Hemofilia A sin inhibidores



**Fuente:** Elaborado por SODOHEM con información obtenida de Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26.<sup>(2)</sup>

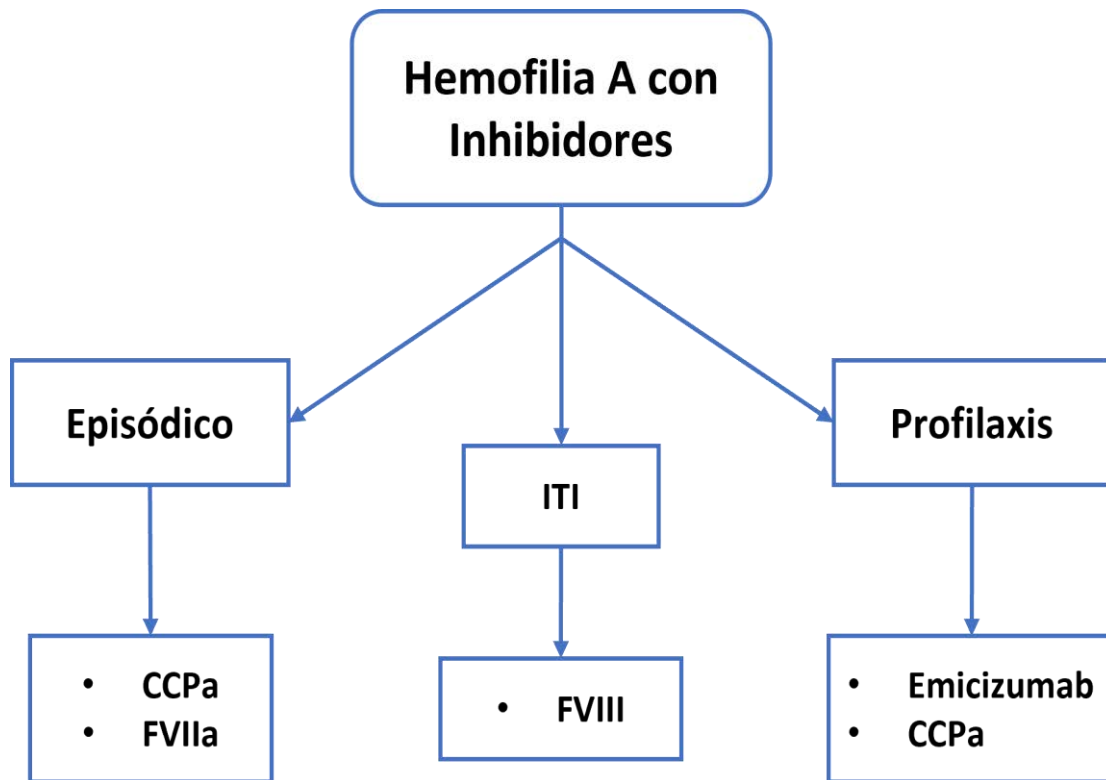
\*Emicizumab se puede utilizar en pacientes con hemofilia A moderados o severos sin inhibidores, con fenotipo sangrador, que no respondan a la terapia convencional.

### 14.3 Algoritmo de Tratamiento episódico de Hemofilia A y B con Inhibidores



**Fuente:** Elaborado por SODOHEM para el protocolo de manejo de hemofilia 2023

#### 14.4 Algoritmo de Tratamiento de Hemofilia A con inhibidores



**Fuente:** Elaborado por SODOHEM con información de Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26.<sup>(2)</sup>

## 15. INDICADORES

Proceso de atención	Indicador
<b>Tratamiento</b>	Porcentaje de pacientes pediátricos y adultos diagnosticados con hemofilia A o B y otros trastornos congénitos de coagulación, a los que se trató con Concentrados de Factores de Coagulación (CFC) clasificados en base a su fuente de origen, ya sea derivados de plasma o recombinantes y agentes hemostáticos, de acuerdo a lo establecido en el presente protocolo.
<b>Seguimiento</b>	Porcentaje de pacientes pediátricos y adultos diagnosticados con hemofilia A o B y otros trastornos congénitos de coagulación a los que se les dio seguimiento luego del tratamiento de acuerdo a lo establecido en el presente protocolo.

## 16. BIBLIOGRAFÍA

1. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. Gac Med Mex. [Internet] 2013 [citado 14 abr 2021]; 149(3):308-321. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n3/GMM\\_149\\_2013\\_3\\_308-321.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n3/GMM_149_2013_3_308-321.pdf)
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia 3rd edition. Haemophilia. Pubmed. [Internet] 2020 [citado 9 abr 2021]; 26(6):1-158. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744769/>
3. De La Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC. The health assessment questionnaire disability index (haq-di) as a valid alternative for measuring the functional capacity of people with haemophilia. Thromb Res. [Internet] 2017 [citado 15 abr 2021]; 153:51-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324767/>
4. Carcao M. The diagnosis and management of congenital hemophilia. Semin Thromb Hemost. Pubmed. [Internet] 2012 [citado 15 abr 2021]; 38(7):727-734. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23011791/>
5. Mendoza Ordoñez S, Loayza Urcia N, Trujillo Cerna M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). An la Fac Med. [Internet] 2018 [citado 15 abr 2021]; 79(1):83-94 Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832018000100015](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832018000100015)
6. Federación Mundial de Hemofilia. wfh.org. Informe Del Sondeo Mundial Anual 2021 [Internet] 2022 [Actualizado ene 2022; citado 05 abr 2023]. Disponible en: <https://elearning.wfh.org/es/resource/informe-del-sondeo-mundial-anual-2021/>
7. Poon MC, Di Minno G, D'Oiron R, Zotz R. New insights into the treatment of Glanzmann thrombasthenia. Transfus Med Rev./ Pubmed. [Internet] 2016 [citado 15 abr 2021]; 30(2):92-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968829/>
8. Fedhemo. [Internet] Déficit de Factor VII - Fedhemo. [Actualizado feb 2021; citado 26 May 2021]. Disponible en: <https://fedhemo.com/otras-coagulopatias/>
9. Mariani G, Bernardi F. Factor VII deficiency View project. Published online. Semin In Thromb And Hem. [Internet] 2009 [citado 15 abr 2021]; 25(4):400-407. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/26666715\\_Factor\\_VII\\_deficiency](https://www.researchgate.net/publication/26666715_Factor_VII_deficiency)
10. Menegatti M, Peyvandi F. Factor X deficiency. Semin Thromb Hemost./ Pubmed. [Internet] 2009 [citado 26 may 2021]; 35(4):407-415. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19598069/>



11. Federación de Hemofilia de la Rep. Mexicana, A.C. Deficiencia de Factor X. [Internet] 2022. FHRM. [Actualizado oct 2022; citado 16 jun 2023]; p:10 pgs aprox. Disponible en: [https://hemofilia.org.mx/deficiencia-de-factor-x/?utm\\_source=rss&utm\\_medium=rss&utm\\_campaign=deficiencia-de-factor-x](https://hemofilia.org.mx/deficiencia-de-factor-x/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=deficiencia-de-factor-x)
12. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* / Pubmed. [Internet] 2021 [citado 15 abr 2021]; 5(1):280-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570651/>
13. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: A report of the Subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb Haemost/Onlinelibrary.* [Internet] 2006 [citado 15 abr 2021]; 4(10):2103-2114. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x>
14. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Builes-Restrepo LN, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Rev Fac Nac Salud Pública/ Rev Udea.* [Internet] 2018 [citado 15 abr 2021]; 36(2):85-93. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/329131>
15. Ballesteros AL. Universidad Nacional de Colombia. Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con Hemofilia A severa sin inhibidores. Programa de hemofilia Clínica Infantil Colsubsidio. Programa de Hemofilia Fundación HOMI Hospital de la Misericordia. [Internet] 2015 [citado 16 jun 2023]; Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf>
16. Arbesú G, Dávoli M, Elhelou L, & cols. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia. 2017. Basada en la Guía de Tratamiento de la Fundación de la Hemofilia de la Argentina. [Internet] 2017 [citado 16 jun 2023]; p: 1-12. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/2017/003-Hemofilia.pdf>
17. Programa de Atención Integral a los pacientes de Hemofilia/Servicio de Hematología. Hospital Nacional Rosales. *Hospital Nacional Rosales.* [Internet] 2021 [citado 16 jun 2023]; p: 1-36. Disponible en: <https://1library.co/document/zwov010y-programa-de-atencion-integral-a-los-pacientes-de-hemofilia-servicio-de-hematologia-hospital-nacional-rosales-hospital-nacional-rosales.html>
18. Bazán Arranz J. Auto-tratamiento en pacientes hemofílicos” Universidad de Valladolid Facultad de Enfermería. [Internet] 2017 [citado 16 jun 2023]; p: 1-35. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/24514>

19. González Castillo D. Método clínico en el estudio de un paciente con tendencia hemorrágica: anamnesis y examen físico. Rev Cuba Hematol, Inmunol y Hemoter. Scielo. [Internet] 2015 [citado 17 sept. 2021]; 31(3):312-317. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892015000300009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000300009)
20. Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. Orphanet J Rare Dis. / Pubmed. [Internet] 2006 [citado 17 Sept. 2021]; 1(10):1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16722529/>
21. Fedhemo. [Internet] Déficit de Factor X - Fedhemo. [Actualizado feb 2021; citado 26 May 2021]; Disponible en: <https://fedhemo.com/otras-coagulopatias/>
22. Mehta P, Reddy Reddivari AK. Hemophilia - StatPearls - NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. / Pubmed. [Internet] 2021 [citado 15 abr 2021]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869071/>
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Commission Support Programme. Clinical Commissioning Policy: Human Coagulation Factor X for Hereditary Factor X Deficiency (All Ages). [Internet] 2020 [citado 15 abr 2021]; Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/03/Human-coagulation-factor-X-for-hereditary-factor-X-deficiency-all-ages.pdf>
24. Castaman G, Linari S. Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders. J Clin Med. / PubMed. [Internet] 2017 [citado 15 abr 2021]; 6(4):45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28394285/>
25. Real Fundación Victoria Eugenia. Recomendaciones Para El Tratamiento de La Hemofilia B.; [Internet] 2020 [citado 15 abr 2021]; Disponible en: <https://www.hemofiliavalladolidpalencia.org/recomendaciones-para-el-tratamiento-de-la-hemofilia-b/>
26. Asociación de Hemofilia de la Comunidad de Madrid (Ashemadrid). [Actualizado ene 2021; citado 09 oct 2023]; p:13 pgs aprox. Disponible en: <https://ashemadrid.org/otros-deficits/>
27. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 2nd edition. Haemophilia. Pubmed. [Internet] 2012 [citado 9 abr 2021]; P:1-76. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1513.pdf>
28. U.S. Food and Drug Administration. *Hemlibra. Highlights Of Prescribing Information Full Prescribing Information*. [Internet] 2018. [Citado 17 sept 2021]. Disponible en: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761083s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761083s000lbl.pdf)

29. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophiliac patients. Blood Coagul Fibrinolysis. [Internet] 2013 [citado 17 sept 2021]; 24(1):1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103725/>
30. Poon M-C. Clinical Use of Recombinant Human Activated Factor VII (RFVIIa) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Patients with Glanzmann's Thrombasthenia. / Pubmed. [Internet] 2007 [citado 17 sept 2021]; 3 (5):655-664. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18078017/>
31. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood. / Pubmed. [Internet] 2019 [citado 17 sept 2021]; 133(5):415-424. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559262/>
32. Mannucci PM. Rare inherited coagulation disorders - UpToDate. Uptodate. Pubmed. [Internet] 2021 [citado 26 may 2021]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23109366/>
33. La Federación Mundial de Hemofilia (FMH). Protocolos para el Tratamiento de la Hemofilia y de la Enfermedad Von Willebrand 3er ed. [Internet] 2008 [citado 10 oct 2023]; p:1-20. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1138.pdf>
34. AnayaChavira CF, Arriaga López A, Álvarez Torres A. Enfermedad de Von Willebrand como factor de riesgo para hemorragia postparto. Reporte de caso. Rev la Fac Med. / Scielo. [Internet] 2021 [citado 26 may 2021]; 64(2):31-37. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422021000200031](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422021000200031)
35. Mulder K. Ejercicios para personas con hemofilia. Fed Mund la Hemofilia. Published online [Internet] 2006; [citado 15 abr 2021]; p:1-50. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1303.pdf>
36. Asociación Española de pediatría. Comité de medicamentos/ Ficha de Factor VIII/factor Von Willebrand. [Actualizado dic 2020; citado 09 oct 2023]; 8 pgs aprox. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/factor-viiiifactor-von-willebrand>
37. Álvarez Martínez E, De La Paz M, Tejón B, et al. Guía de Apoyo Al Paciente Hemofílico y a Sus Familias. [Internet] 2018 [Citado 15 abr 2021]; p: 1-64. Disponible en: [https://www.consejogeneralenfermeria.org/docs\\_revista/Hemofilia/GuiaHemofiliaPacientes.pdf](https://www.consejogeneralenfermeria.org/docs_revista/Hemofilia/GuiaHemofiliaPacientes.pdf)
38. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, et al. Consenso de hemofilia en México. Gac Médica México. [Internet] 2020 [citado 15 abr 2021]; 157(1):1-37. Disponible en: [https://www.gacetamedicademexico.com/frame\\_eng.php?id=495](https://www.gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=495)

39. Lab. Roche. Roche pacientes. España. [Internet] 2022 [Actualizado mar 2022; citado 09 oct 2023]; p: 1-7 aprox. Disponible en: <https://rochepacientes.es/hemofilia/hemorragias-comunes.html>



Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,  
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514  
Teléfono: (809) 541-3121  
[www.msp.gob.do](http://www.msp.gob.do)  
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA