

# 1 CUIDADOS GENERALES Y TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

## 1.1 ¿Qué es la hemofilia?

1. La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (en el caso de la hemofilia A) o del factor IX (FIX) (en el caso de la hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación.
2. La hemofilia tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos.
3. Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la FMH cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos [1].
4. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia.
5. Por lo general, la hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno. No obstante, los genes del *F8* como del *F9* son proclives a nuevas mutaciones, y 1/3 de los casos surgen como consecuencia de mutaciones espontáneas cuando no existen antecedentes familiares.
6. Es fundamental contar con un diagnóstico preciso de hemofilia para poder elaborar un plan de tratamiento adecuado. Puede considerarse la posibilidad de padecer hemofilia en casos de pacientes con antecedentes de:
  - propensión a la aparición de hematomas durante la primera infancia;
  - hemorragias “espontáneas” (hemorragias sin razón aparente o conocida), en especial en las articulaciones, músculos y tejidos blandos;
  - hemorragia excesiva posterior a un traumatismo o una cirugía.
7. Alrededor de dos tercios de los pacientes presentan antecedentes familiares de hemorragias.
8. El diagnóstico definitivo dependerá de la cuantificación del factor para demostrar la deficiencia de FVIII o FIX.

### *Manifestación de hemorragias*

1. El fenotipo característico de la hemofilia es la tendencia a las hemorragias.
2. Si bien las hemorragias se presentan generalmente desde el inicio de la vida, algunos niños con hemofilia severa podrían no presentar síntomas hemorrágicos hasta que empiezan a caminar o correr.
3. Los pacientes con hemofilia leve podrían no presentar hemorragias excesivas sino en caso de algún traumatismo o cirugía.
4. La gravedad de las hemorragias por hemofilia por lo general guarda relación con el nivel del factor de coagulación, tal como se indica en el cuadro 1-1.
5. La mayor parte de las hemorragias son internas, es decir que se producen dentro de las articulaciones o los músculos (consulte el cuadro 1-2 y cuadro 1-3).
6. Algunas hemorragias pueden poner en riesgo la vida y requieren un tratamiento inmediato (consulte el Capítulo 5).

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

GRAVEDAD	NIVEL DE FACTOR DE COAGULACIÓN	EPISODIOS HEMORRÁGICOS
Severa	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) o < 1 % del valor normal	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.
Moderada	1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) o 1 a 5% del valor normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o 5 a <40% del valor normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.

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

Graves	articulaciones (hemartrosis)
	músculos, en especial en los compartimientos profundos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo)
	mucosas de la boca, encías, nariz y tracto genitourinario
Que ponen en riesgo la vida	intracraneal
	cuello/garganta
	gastrointestinal

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

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

## 1.2 Principios del cuidado

1. El cuidado debe orientarse principalmente a prevenir y tratar las hemorragias con el factor de coagulación deficiente.
2. Siempre que sea posible, la deficiencia específica de factor debe tratarse con el concentrado del factor específico.
3. El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es el que puede ofrecer un centro de atención integral (consulte el apartado 'Atención integral' en la página 9).
4. **Las hemorragias agudas deben tratarse cuanto antes, preferentemente, dentro de las 2 horas de haberse producido. Ante la duda, aplique el tratamiento. (Nivel 4) [2]**
5. Los pacientes suelen reconocer los primeros síntomas de las hemorragias, incluso antes de que se manifiesten los signos físicos; con frecuencia tienen una sensación de cosquilleo o "aura".
6. Durante un episodio hemorrágico agudo, debe realizarse una evaluación a fin de determinar el lugar de la hemorragia, de no resultar evidente clínicamente, y debe administrarse el factor de coagulación correspondiente.
7. En episodios hemorrágicos graves que podrían poner en peligro la vida, en especial en cabeza, cuello, tórax y tracto gastrointestinal, el tratamiento con factor debe iniciarse de inmediato, aun antes de completar la evaluación de diagnóstico.
8. **Para facilitar la aplicación del tratamiento que corresponda en situaciones de emergencia, todos los pacientes deben llevar consigo una identificación a la que se acceda fácilmente que indique el diagnóstico, la gravedad del trastorno de la coagulación, el estado de los inhibidores, el tipo de producto usado para el tratamiento, la dosis inicial para el tratamiento de hemorragias graves, moderadas y leves y los datos para comunicarse con el médico o clínica que los atiende. (Nivel 5) [3]**
9. **La administración de desmopresina (DDAVP) puede elevar el nivel de FVIII a valores suficientes (de 3 a 6 veces los valores basales) para controlar las hemorragias en los pacientes con hemofilia A leve, y hasta moderada. Se recomienda realizar la prueba para valorar la respuesta a la DDAVP en cada paciente. (Nivel 3) [4-6]**

10. Las venas deben tratarse con cuidado, ya que constituyen las líneas vitales de una persona con hemofilia. Para ello:
  - Se recomienda usar agujas tipo mariposa de calibre 23 o 25.
  - Nunca corte una vena, excepto en caso de emergencia.
  - Después de una punción venosa, aplique presión de 3 a 5 minutos. Evite el uso de dispositivos de acceso venoso, siempre que sea posible, aunque puede ser necesario en algunos niños.
11. Las terapias coadyuvantes pueden utilizarse para controlar las hemorragias, en especial ante la falta de concentrados de factor de coagulación, ya que pueden reducir la necesidad de los mismos (consulte el apartado 'Tratamiento coadyuvante' de la página 12).
12. Si la hemorragia no cesa a pesar del tratamiento adecuado, deberá medirse el nivel del factor de coagulación y realizarse una prueba de inhibidores, si dicho nivel fuera extremadamente bajo (consulte el apartado 'Pruebas de inhibidores', en la página 32 e 'Inhibidores', en la página 59).
13. Para la prevención de hemorragias puede recurrirse al reemplazo profiláctico de factor (consulte el apartado 'Terapia de reemplazo profiláctico de factor', en la página 12).
14. La terapia en casa puede emplearse para tratar episodios hemorrágicos leves a moderados (consulte el apartado 'Terapia en casa', en la página 14).
15. Debe fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras actividades que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación y el mejoramiento del estado físico (consulte el apartado 'Estado físico y práctica de actividades', en la página 11).
16. Los pacientes deben evitar aquellas actividades en las que podrían producirse traumatismos (consulte el apartado 'Estado físico y práctica de actividades', en la página 11).
17. Tanto los controles frecuentes del estado de salud como la evaluación de los resultados constituyen una parte esencial del cuidado (consulte el apartado 'Control del estado de salud y evaluación de los resultados', en la página 14).
18. Debe evitarse el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria, particularmente el ácido acetil-salicílico (AAS) y las drogas anti-inflamatorias no esteroides (AINE), excepto ciertos inhibidores COX-2. El uso de analgésicos como paracetamol o acetaminofén es una alternativa segura (consulte el apartado 'Manejo del dolor', en la página 15).
19. Deben elevarse los niveles de factor a los valores adecuados antes de someterse a cualquier procedimiento invasivo (consulte el apartado 'Procedimientos quirúrgicos e invasivos', en la página 16).
20. Es fundamental mantener una buena salud oral para prevenir las enfermedades periodontales y caries, que predisponen al sangrado de encías (consulte el apartado 'Cuidados y tratamientos dentales' en la página 17).

### 1.3 Atención integral

---

1. **La atención integral fomenta la salud física y psicosocial y la calidad de vida a la vez que disminuye la morbilidad y mortalidad. (Nivel 3) [7-9]**
2. La hemofilia es un trastorno poco común y complejo en términos de diagnóstico y tratamiento. El cuidado ideal de estos pacientes, especialmente de quienes presentan las manifestaciones más graves de la enfermedad, requiere más que solo el tratamiento de hemorragias agudas.
3. Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de las personas con hemofilia incluyen:
  - la prevención de hemorragias y daño articular;
  - la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias;
  - el manejo de complicaciones como:
    - daño articular o muscular y otras secuelas de las hemorragias,
    - desarrollo de inhibidores, y
    - infección(es) viral(es) transmitida(s) por productos sanguíneos
  - la atención de la salud psicosocial.

### ***Equipo de atención integral***

1. **La mejor forma de atender las diversas necesidades de las personas con hemofilia y de su familia es la que puede darle el cuidado integral coordinado a cargo de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, que se ajuste a los protocolos aceptados en uso y, de existir, a las guías nacionales de tratamiento. (Nivel 5) [10-12]**
2. El equipo de atención integral debería ser de naturaleza multidisciplinaria, con experiencia y capacidad para atender la salud física y psicosocial de los pacientes y su familia.
3. El equipo principal deberá contar con los siguientes miembros:
  - un director médico (preferiblemente, un hematólogo pediátrico y/o para pacientes adultos, o un médico con experiencia e interés en hemostasis)
  - un enfermero(a) coordinador que:
    - organice la atención;
    - eduque a los pacientes y a su familia;
    - sea el primer contacto para los pacientes con un problema agudo o que requieran un seguimiento;
    - sea capaz de evaluar a los pacientes y aplicar el tratamiento inicial cuando corresponda;
  - un especialista músculo-esquelético (fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fisiatra, ortopedista, reumatólogo) que pueda ocuparse tanto de la prevención como del tratamiento;
  - un especialista de laboratorio; y
  - un especialista psicosocial (de preferencia un trabajador social o un psicólogo), que conozca los recursos de los que dispone la comunidad.
4. Las funciones que cumplen los miembros del equipo principal pueden variar dependiendo de la disponibilidad y conocimientos del personal capacitado y de la organización de los servicios que preste el centro.
5. Todos los miembros del equipo principal deben tener experiencia y capacidad para tratar los trastornos de la coagulación y estar disponibles para atender a los pacientes en tiempo y forma. Deberá existir atención de emergencias en todo momento.
6. Será necesario contar con los siguientes recursos de apoyo:
  - acceso a un laboratorio de coagulación con capacidad para realizar estudios de factores de coagulación y pruebas de inhibidores con resultados precisos y exactos;
  - suministro de los concentrados de factor de coagulación apropiados, ya sean derivados de plasma o recombinantes, así como de otros agentes hemostáticos coadyuvantes como la desmopresina (DDAVP) y el ácido tranexámico, de ser posible;
  - si los concentrados de factor de coagulación no están disponibles, acceso a componentes sanguíneos seguros, como plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado;
  - insumos para inmovilizar con yeso y/o entablillado y elementos auxiliares de movilidad o soporte, según sea necesario.
7. El equipo de atención integral también deberá contar, entre otros, con los siguientes profesionales (o bien tener acceso a ellos):
  - especialista en dolores crónicos;
  - odontólogo;
  - genetista;
  - hepatólogo;
  - infectólogo;
  - inmunólogo;
  - ginecólogo/obstetra; y
  - consejero vocacional.
8. Será necesario contar con protocolos de tratamiento escritos a fin de garantizar la continuidad de la atención más allá de los cambios que se produzcan en el personal clínico.
9. El equipo de atención integral deberá contar con los recursos necesarios para ofrecer apoyo a familiares. Por ello, habrá que identificar los recursos y estrategias que ayuden a enfrentar:
  - los riesgos y problemas de la vida cotidiana, en especial en lo relacionado con el tratamiento de las hemorragias;
  - los cambios relacionados con las diferentes etapas del crecimiento y desarrollo del paciente (principalmente, la adolescencia y la tercera edad);
  - los aspectos relacionados con la escolaridad y el empleo; y
  - los riesgos de tener otro hijo afectado por la enfermedad y las opciones que existen.
10. Establecer un vínculo duradero entre los pacientes, familia y los miembros del equipo de atención integral promueve el cumplimiento.

### ***Funciones de un programa de atención integral***

1. Proveer o coordinar la atención y el servicio a los pacientes internados (es decir, durante su estadía en un hospital) y a los pacientes ambulatorios (en los consultorios y en otros lugares a los que asistan) y a su familia.
  - **Los pacientes deberán tener una consulta con todos los miembros del equipo principal por lo menos una vez al año (los niños cada seis meses) para llevar a cabo estudios hematológicos, músculo-esqueléticos y psicosociales completos y para elaborar, revisar y ajustar los detalles del plan individual de tratamiento integral. La derivación a otros servicios también se podrá analizar durante estas consultas. (Nivel 5) [13,14]**
  - El plan de tratamiento se desarrollará en forma conjunta con el paciente y se informará a todos los prestadores y a todos los establecimientos de salud. La comunicación entre los prestadores es fundamental.
  - Los centros más pequeños y los médicos personales pueden proporcionar atención primaria y tratamiento para ciertas complicaciones en consulta periódica con el centro de atención integral, particularmente en el caso de pacientes que viven a gran distancia del centro de tratamiento de hemofilia más cercano.
2. Organizar y brindar capacitación y supervisar la terapia en el hogar con concentrados de factor de coagulación, cuando sea posible.
3. Educar a los pacientes y sus familiares y a otras personas encargadas del cuidado del paciente a fin de garantizar que se cubran las necesidades.
4. Reunir información sobre la localización de las hemorragias, los tipos y dosis de tratamiento que se aplican, la evaluación de los resultados a largo plazo (en especial, con relación a las funciones músculo-esqueléticas), las complicaciones que pueden presentarse por los tratamientos y los procedimientos quirúrgicos. Es aconsejable llevar un registro computadorizado que un responsable designado deberá actualizar en forma regular y mantendrá de conformidad con las leyes de confidencialidad y otras reglamentaciones nacionales. La *recopilación* sistemática de información:
  - facilitará la auditoría de los servicios prestados por el centro de tratamiento de hemofilia y apoyar las mejoras en la prestación de los servicios;
  - ayudará a informar sobre la asignación de recursos;
  - promoverá la colaboración entre los centros mediante el intercambio y la publicación de datos.
5. Cuando sea posible, realizar investigaciones clínicas y básicas. Debido a que la cantidad de pacientes de cada centro puede ser limitada, la mejor forma de realizar una investigación clínica es hacerla en conjunto con otros centros de hemofilia.

## **1.4 Estado físico y práctica de actividades**

1. **Se debe fomentar la práctica de actividades físicas para promover una buena condición física y un desarrollo neuromuscular normal, con énfasis en el fortalecimiento de los músculos, la coordinación, el estado físico en general, las funciones físicas, un peso saludable y la autoestima. (Nivel 2) [15]**
2. La densidad ósea puede disminuir en las personas con hemofilia [16, 17].
3. **Para los pacientes que presentan disfunciones músculo-esqueléticas importantes, se deberá fomentar los ejercicios con peso que promuevan el desarrollo y mantenimiento de una buena densidad ósea, en tanto y en cuanto la salud de sus articulaciones se los permita. (Nivel 3) [16]**
4. La elección de las actividades debe ser acorde con las preferencias e intereses de cada persona, así como su habilidad, condición física, costumbres locales y recursos disponibles.
5. Debe fomentarse la práctica de deportes o actividades que no impliquen contacto como las caminatas, la natación, el golf, el bádminton, la arquería, el ciclismo, el remo, la navegación y el tenis de mesa.
6. Se recomienda evitar tanto los deportes de alto contacto y de impacto como el fútbol, el hockey, el rugby, el boxeo y la lucha, así como las actividades a alta velocidad como las carreras de motocross y el ski debido a la posibilidad de sufrir lesiones que pongan en riesgo la vida, a menos que el paciente cuente con una profilaxis adecuada que le brinde protección para la práctica de tales actividades.
7. Deben fomentarse los programas deportivos organizados, en lugar de actividades no estructuradas, en las que es posible no se cuente con equipo protector y supervisión adecuados.

8. El paciente deberá consultar con un especialista músculo-esquelético antes de participar en cualquier actividad física a fin de analizar si es apropiada, el equipo de protección necesario, la profilaxis correspondiente (factor y otras medidas) y la condición física que se requiere antes del inicio de la actividad. Esta consulta adquiere particular importancia en el caso de pacientes que tienen alguna articulación problemática o diana [18].
9. **Las articulaciones diana pueden protegerse con sujetadores o entablillados durante la actividad, en especial ante la ausencia de cobertura con el factor de coagulación. (Nivel 4) [19,20]**
10. Después de una hemorragia, las actividades deben retomarse gradualmente a fin de minimizar las probabilidades de una nueva hemorragia.

## 1.5 Tratamiento coadyuvante

---

1. Los tratamientos coadyuvantes son importantes, particularmente donde los concentrados de factor de coagulación son limitados o no están disponibles, ya que tales coadyuvantes podrían disminuir la cantidad de productos de tratamiento requeridos.
2. Primeros auxilios: Además de aumentar los valores de factor con concentrados de factor de coagulación (o desmopresina para el caso de hemofilia A leve), la técnica de protección (con entablillado), reposo, hielo, compresión y elevación (PRHCE) puede emplearse como tratamiento coadyuvante para las hemorragias musculares y articulares.
3. La fisioterapia o la rehabilitación son especialmente importantes para el mejoramiento y la recuperación funcional después de las hemorragias músculo-esqueléticas y para los pacientes con artropatía hemofílica establecida (consulte el apartado 'Principios de la fisioterapia/medicina física en hemofilia', en la página 57).
4. Los medicamentos antifibrinolíticos (por ejemplo, el ácido tranexámico o el ácido épsilon aminocaproico) son eficaces como tratamiento coadyuvante para hemorragias en mucosas y para el caso de extracciones dentales (consulte el apartado 'Ácido tranexámico', en la página 42 y 'Ácido épsilon aminocaproico', en la página 43).
5. Algunos inhibidores COX-2 pueden usarse con prudencia para inflamaciones articulares posteriores a una hemorragia aguda y en casos de artritis crónica (consulte el apartado 'Manejo del dolor', en la página 15).

## 1.6 Terapia de reemplazo de factor profiláctico

---

1. La profilaxis es el tratamiento con concentrado de factor que se aplica vía intravenosa a fin de prevenir posibles hemorragias.
2. La profilaxis fue concebida a partir de la observación que los pacientes con hemofilia moderada y nivel de factor de coagulación >1 UI/dl rara vez padecen hemorragias espontáneas y tienen una mejor preservación de la función articular [21-24].
3. **La profilaxis previene las hemorragias y la destrucción de las articulaciones y es el objetivo de los tratamientos destinados a preservar las funciones músculo-esqueléticas normales. (Nivel 2) [24-29]**
4. Se ha demostrado que el reemplazo profiláctico de factor de coagulación resulta útil incluso cuando los niveles de factor no logran mantenerse por sobre 1 UI/dl en todo momento [26,29,30].
5. Aún no se ha determinado si debe mantenerse con profilaxis por tiempo indefinido todos los pacientes en la etapa de transición hacia la adultez. Si bien algunos datos sugieren que un porcentaje de adultos jóvenes pueden vivir bien sin profilaxis [31], es necesario contar con más estudios antes de poder hacer una recomendación precisa [32].
6. **En los pacientes con hemorragias reiteradas, particularmente en las articulaciones diana, la profilaxis a corto plazo durante cuatro a ocho semanas puede utilizarse para interrumpir el ciclo hemorrágico. Puede combinarse con fisioterapia intensiva o sinoviórtesis. (Nivel 3) [33,34]**
7. La profilaxis no revierte el daño articular establecido; no obstante, disminuye la frecuencia de las hemorragias y puede retrasar la progresión de la enfermedad articular y mejorar la calidad de vida.

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

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

\* Continuo se define como la intención de aplicar un tratamiento durante 52 semanas por año y recibir un mínimo de infusiones con una frecuencia definida a priori durante por lo menos 45 semanas (85%) del año en consideración.

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

8. La profilaxis, como se aplica en la actualidad en los países que no presentan limitaciones importantes de recursos, es un tratamiento costoso y sólo resulta posible si se asignan una gran cantidad de recursos a la atención de la hemofilia. Sin embargo, resulta un tratamiento redituable a largo plazo debido a que elimina los altos costos relacionados con el consiguiente tratamiento de las articulaciones lesionadas y mejora la calidad de vida.
9. En los países con grandes limitaciones de recursos, una opción eficaz podría ser la aplicación de dosis menores de profilaxis con una frecuencia mayor.
10. Se requieren estudios de costo-beneficio para identificar las dosis mínimas a fin de permitir el acceso a la profilaxis en más lugares del mundo.

#### **Administración y plan de aplicación de dosis**

1. Existen 2 protocolos de profilaxis que se utilizan en la actualidad y para los cuales existen datos a largo plazo:
  - El protocolo de Malmö: 25 a 40 UI/kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A, y 2 veces por semana a los pacientes con hemofilia B.
  - El protocolo de Utrecht: 15 a 30 UI/kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A, y 2 veces por semana a los pacientes con hemofilia B.
2. Sin embargo, se siguen muchos otros protocolos de profilaxis, incluso dentro de un mismo país, por lo que no se ha definido el régimen ideal.
3. El protocolo deberá ser lo más individualizado posible, en función de la edad, el acceso venoso, el fenotipo hemorrágico, la actividad y la disponibilidad de concentrados de factor de coagulación.
4. Una alternativa para el tratamiento de los niños más pequeños es comenzar con la profilaxis una vez por semana e ir incrementándola en función de las hemorragias y el acceso venoso.
5. Se recomienda aplicar profilaxis por la mañana a fin de cubrir las actividades del día.
6. **Es aconsejable la administración profiláctica de concentrados de factor de coagulación antes de participar en actividades con alto riesgo de lesiones. (Nivel 4) [18,34,35]**

## 1.7 Terapia en casa

---

1. En los casos que resulte apropiado y sea posible, el tratamiento de las personas con hemofilia debe tener lugar en la casa.
2. **La terapia en casa permite tener acceso inmediato al factor de coagulación y, por lo tanto, al tratamiento precoz y óptimo, lo que implica menos dolores, disfunciones e incapacidad por largos períodos, además de muchos menos ingresos en el hospital para tratar las complicaciones. (Nivel 3) [36,37]**
3. Otras mejoras que aporta esta terapia a la calidad de vida son mayor libertad para viajar y participar en actividades físicas, menor ausentismo y mayor estabilidad laboral [38].
4. En condiciones ideales, la terapia en casa se lleva a cabo con concentrados de factor de coagulación u otros productos liofilizados seguros que pueden almacenarse en un refrigerador doméstico y reconstituirse fácilmente.
5. **El tratamiento en casa debe llevarse a cabo bajo la estricta supervisión del equipo de atención integral y podrá comenzar a aplicarse únicamente después de instruir y capacitar a los interesados. (Nivel 3) [36,37]**
6. La enseñanza debe dirigirse a conocimientos generales sobre la hemofilia, datos para reconocer una hemorragia y sus complicaciones más comunes, primeros auxilios, cálculo de dosis, preparación, almacenamiento y administración de concentrados de factor de coagulación, técnicas de asepsia, realización de punción venosa (o acceso al catéter venoso central), mantenimiento de registros, el correcto almacenamiento y eliminación de agujas y elementos cortantes y manejo de derrames de sangre. Puede resultar útil implementar un programa de certificación.
7. Los pacientes o sus padres deben llevar un registro de hemorragias (en papel o en formato electrónico) que incluya fecha y localización de la hemorragia, dosis y número de lote del producto utilizado, así como cualquier efecto secundario.
8. Se deberán revisar y supervisar tanto la técnica de infusión como los registros de las hemorragias en las visitas de seguimiento.
9. La terapia en casa puede iniciarse en niños pequeños con un acceso venoso adecuado y cuya familia esté interesada y haya recibido la capacitación correspondiente. Los niños mayores y los adolescentes pueden aprender a hacerse autoinfusiones con la ayuda de su familia.
10. **Los dispositivos de implantación para acceso venoso (Port-A-Cath) pueden facilitar mucho la aplicación de inyecciones y pueden ser necesarios para administrar la profilaxis a los niños más pequeños. (Nivel 2) [39,40]**
11. **No obstante, se deben valorar los riesgos de la cirugía, de infecciones locales y trombosis que surgen en relación con tales dispositivos en comparación con las ventajas de comenzar un tratamiento de profilaxis intensivo a una edad temprana. (Nivel 2) [41,42]**
12. El dispositivo de acceso venoso que debe mantenerse perfectamente limpio y lavarse adecuadamente después de cada administración para prevenir la formación de coágulos [41].

## 1.8 Control del estado de salud y evaluación de los resultados

---

1. **Los controles estándar cada un mínimo de 12 meses permiten elaborar una evaluación longitudinal para cada paciente e identificar problemas nuevos o potenciales en una etapa temprana y así modificar los programas de tratamiento. (Nivel 3) [14,26,43]**
  - el acceso venoso;
  - la hemostasis (registros de hemorragias);
  - el uso de los productos para la terapia de reemplazo y la respuesta del paciente;
  - el estado músculo-esquelético: disfunción y funciones detectadas mediante un examen clínico de las articulaciones y músculos, y una evaluación radiológica anual o cuando sea indicada (consulte el apartado '6.1 Complicaciones musculoesqueléticas', en la página 55);
2. Los pacientes deben consultar con el equipo de atención multidisciplinaria después de cada episodio hemorrágico grave.
3. Se deberán evaluar los siguientes puntos y revisar y reforzar la información suministrada sobre:



- infecciones que se transmiten a través de las transfusiones, como VIH, VHC y VHB, entre las más comunes, y otras, en caso de ser indicado (consulte el apartado ‘6.3 Infecciones transmitidas a través de las transfusiones y otras complicaciones relacionadas con las infecciones’, en la página 62);
  - desarrollo de inhibidores (consulte el apartado ‘6.2 Inhibidores’, en la página 59);
  - estado psicosocial general;
  - salud dental y bucal.
4. Existen varias puntuaciones específicas para hemofilia que permiten valorar la función y disfunción de las articulaciones, incluyendo las actividades y la participación. Pueden mencionarse las siguientes:
- Para valorar la disfunción:
    - Valoración clínica: WFH Physical Examination Score (Puntuación para exámenes físicos de la FMH, conocida como Puntaje Gilbert) y Hemophilia Joint Health Score (HJHS) (Puntaje de salud articular para personas con hemofilia).
  - Valoración radiológica: Puntaje de Pettersson, de imágenes de resonancia magnética (IRM), y Puntaje de ultrasonido;
  - Valoración de actividades: Haemophilia Activities List (HAL) (Lista de Actividades para personas con hemofilia), Paediatric Haemophilia Activities List (PedHAL) (Lista pediátrica de actividades para niños con hemofilia), Functional Independence Score in Hemophilia (FISH) (Puntaje de independencia funcional de personas con hemofilia).
5. Para valorar la calidad de vida relacionada con la salud: HaemoQol, Canadian Hemophilia Outcomes: Kids’ Life Assessment Tool [CHO-KLAT] (Herramienta para la evaluación de la calidad de vida de los niños con hemofilia en Canadá).
5. Para obtener más información sobre las escalas de valoración funcional y de exámenes físicos, consulte el Compendio de herramientas de evaluación de la FMH ingresando a: [www.wfh.org/assessment\\_tools](http://www.wfh.org/assessment_tools).

## 1.9 Manejo del dolor

1. Es común que los pacientes de hemofilia sufran dolores agudos y crónicos. Para poder aplicar el tratamiento correspondiente, es fundamental hacer una evaluación correcta de la causa del dolor.

### ***Dolor provocado por el acceso venoso:***

1. Por lo general, no se indica ningún medicamento.
2. En algunos niños puede ayudar la aplicación de un spray o crema anestésica local en la zona del acceso venoso.

### ***Dolor provocado por una hemorragia articular o muscular:***

1. Si bien los concentrados de factor de coagulación deben administrarse tan pronto como sea posible para detener la hemorragia, a menudo es necesario recurrir a otros medicamentos para controlar el dolor (consulte el cuadro 1-5).
2. También se pueden colocar paquetes fríos o inmovilizar la zona, colocar entablillados y recurrir al uso de muletas [44].

CUADRO 1-5: ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES CON HEMOFILIA

1	Paracetamol/acetaminofén Si no resultan eficaces: ↓
2	Inhibidor COX-2 (por ej., celecoxib, meloxicam, nimesulida, entre otros; ○ Paracetamol/acetaminofén + codeína (3 a 4 veces por día) ○ Paracetamol/acetaminofén + tramadol (3 a 4 veces por día)
3	Morfina: utilice un producto de liberación lenta con un rescate de liberación rápida. Aumente el producto de liberación lenta si el de liberación rápida se utiliza más de 4 veces por día

**Notas:**

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

**Dolor post-operatorio:**

1. Se evitarán las inyecciones analgésicas intramusculares.
2. El dolor post-operatorio debe tratarse junto con el anestesiólogo.
3. Inicialmente, puede administrarse morfina u otro analgésico narcótico por vía endovenosa y seguir con algún opioide como tramadol, codeína, hidrocodona, entre otros, por vía oral.
4. Cuando el dolor empieza a ceder, puede recurrirse al paracetamol o acetaminofén.

**Dolor provocado por artropatía hemofílica crónica:**

1. La artropatía hemofílica crónica se desarrolla en pacientes que no recibieron un tratamiento adecuado

con concentrados de factor de coagulación ante una hemorragia articular.

2. **El tratamiento incluye un entrenamiento funcional, adaptaciones y una correcta analgesia tal como se sugiere en el cuadro 1-5. (Nivel 2) [15,45]**
3. **Los inhibidores COX-2 cumplen una función importante en estos casos. (Nivel 2) [46,47]**
4. **Debe evitarse el uso de otros anti-inflamatorios no esteroides (AINE). (Nivel 2) [48]**
5. **Si el dolor resulta inhabilitante, puede recurrirse a la cirugía ortopédica. (Nivel 5) [49]**
6. Los pacientes que presenten dolores persistentes deben derivarse a un equipo de tratamiento especializado en el dolor.

## 1.10 Procedimientos quirúrgicos e invasivos

---

1. Las intervenciones quirúrgicas pueden tener lugar tanto por complicaciones relacionadas con la hemofilia como por enfermedades no relacionadas con ella. Las siguientes consideraciones son de primordial importancia al momento de llevar a cabo una intervención quirúrgica en personas con hemofilia.
2. Las cirugías de pacientes con hemofilia exigen una mayor planificación e interacción con el equipo de atención médica que las necesarias para los demás pacientes.
3. **La mejor forma de atender a un paciente con hemofilia que necesita cirugía es asistirlo en el centro de tratamiento integral de hemofilia o hacerlo en consulta con dicho centro. (Nivel 3) [50,51]**
4. El anestesiólogo debe tener experiencia en el trato de pacientes con trastornos de la coagulación.
5. Es necesario contar con el soporte de un laboratorio para poder llevar un control confiable del nivel de factor de coagulación y hacer pruebas de inhibidores.
6. **Los estudios pre-quirúrgicos deben incluir pruebas de detección y ensayos de inhibidores, en particular si la recuperación del factor reemplazado es muy inferior a la esperada. (Nivel 4) [52,53]**
7. La cirugía debe programarse para principios de la semana y al inicio del día a fin de contar con el apoyo adecuado de laboratorio y del banco de sangre, en caso necesario.
8. Debe garantizarse la disponibilidad de suficiente cantidad de concentrados de factor de coagulación para la cirugía y para mantener una cobertura adecuada en la etapa post-operatoria durante el tiempo que lleve la recuperación y/o rehabilitación.
9. Si no hubiera disponibilidad de concentrados de factor de coagulación, será necesario recurrir al apoyo del banco de sangre para la obtención de los correspondientes componentes de plasma.
10. La dosis y duración de la cobertura del concentrado de factor de coagulación dependerá del tipo de cirugía que se realice (consulte los cuadros 7-1 y 7-2).
11. La efectividad de la hemostasis en los procedimientos quirúrgicos podrá ser evaluada según los criterios definidos por el Comité Científico y de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (*Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*) (consulte el cuadro 1-6).
12. **Los pacientes con hemofilia A leve, así como los pacientes que reciban la aplicación intensiva de reemplazo de factor por primera vez tienen mayor riesgo de que se desarrollen inhibidores por lo que deberían someterse a nuevas pruebas de detección entre 4 y 12 después de la operación. (Nivel 4) [54]**

13. También se recomienda un estricto control de los inhibidores en los pacientes con tipos de hemofilia A no severas que reciban infusiones en forma continua después de la cirugía [55].
14. Es necesario proceder a la infusión de concentrados de factor o agentes hemostáticos antes de someterse a procedimientos de diagnóstico invasivos como la punción lumbar, la determinación de gases en la sangre arterial o cualquier tipo de endoscopia con biopsia.

**CUADRO 1-6: DEFINICIÓN DE ADECUACIÓN DE LA HEMOSTASIS EN LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS [64]**

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

**Notas:**

- A demás de los estimados de pérdida de sangre durante el procedimiento quirúrgico los datos de los niveles de hemoglobina pre y post-operatorio y el número de unidades de concentrado heritrocitario transfundidos también pueden ser utilizados, en caso de ser relevantes, para estimar la pérdida quirúrgica de sangre.
- La evaluación de la hemostasis quirúrgica debe estar a cargo del cirujano y/o anestesiólogo intervinientes y los registros correspondientes se deberán completar dentro de las 72 horas de efectuada la cirugía.
- Los procedimientos quirúrgicos pueden clasificarse en mayores o menores. La cirugía mayor se define como aquel procedimiento que requiere soporte hemostático por más de 5 días consecutivos.

## 1.11 Cuidados y tratamientos dentales

1. Para las personas con hemofilia, es fundamental contar con una buena higiene oral a fin de prevenir las enfermedades periodontales y las caries que dan lugar al sangrado de encías [56].
2. Los pacientes deben someterse a controles dentales en forma regular, desde el momento en que a los bebés les comienzan a salir los dientes.
3. Los dientes deben cepillarse dos veces por día con un cepillo de dureza media para remover la placa acumulada.
4. Se deberán utilizar hilo dental o cepillos interdentales siempre que sea posible.
5. Se utilizará pasta dental que contenga flúor en los lugares en los que el agua corriente no contenga flúor natural. También pueden recetarse suplementos de flúor si fuera necesario.
6. Es aconsejable que los pacientes de entre 10 y 14 años se sometan a una revisión de ortodoncia a fin de evaluar si existe algún problema relacionado con la superposición de piezas dentales, lo que podría provocar enfermedades periodontales si no se tratara.
7. Debe haber un estrecho vínculo entre el cirujano dental y el equipo de hemofilia para brindar una atención dental integral y de calidad.

8. **Los tratamientos pueden llevarse a cabo de manera segura con el uso de anestesia local la cual podrá aplicarse con alguna de las diversas técnicas disponibles para los cirujanos dentales. Las infiltraciones, las inyecciones intrapapilares e intraligamentarias suelen aplicarse con una cobertura con factor (20-40%), si bien es posible que los profesionales con suficiente experiencia puedan administrar tales inyecciones sin dicha cobertura. (Nivel 4) [57,58]**
9. Puede ser necesario contar con un tratamiento de la unidad de hemofilia antes del bloqueo del nervio alveolar inferior o una infiltración lingual.
10. **En consulta con el hematólogo, se elaborará un plan para el manejo de la hemostasis en los casos de extracciones dentales o procedimientos quirúrgicos que se lleven a cabo dentro de la cavidad bucal. (Nivel 3) [51]**
11. **Tanto el ácido tranexámico como el ácido épsilon aminocaproico (AEAC) suelen emplearse después de los procedimientos dentales para disminuir la necesidad de recurrir a la terapia de reemplazo. (Nivel 4) [59,60]**
12. Se recetarán antibióticos orales cuando se considere estrictamente necesario.
13. Después de la extracción de una pieza dentaria, se aplicarán medidas hemostáticas locales siempre que sea posible. Los productos más comunes para estos casos son la celulosa oxidizada y la goma de fibrina.
14. Después de la extracción de una pieza dentaria, se indicará al paciente que evite ingerir comidas y bebidas calientes hasta no haber recuperado la sensación de normalidad en la boca. Se evitará el cigarrillo debido a que puede provocar inconvenientes con la cicatrización. Se aconseja hacer enjuagues bucales periódicos con agua tibia y sal (una cucharada de té de sal en un vaso de agua tibia) a partir del día siguiente al tratamiento y continuar durante 5 a 7 días o hasta que la boca haya cicatrizado.
15. Se deberá informar de inmediato al hematólogo o cirujano dental la aparición de hemorragias prolongadas y/o dificultad para hablar, tragar o respirar después de un procedimiento de manipulación dental.
16. Se evitarán los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y las aspirinas.
17. Se podrá recurrir a una dosis adecuada de paracetamol/acetaminofén cada seis horas durante 2 o 3 días para ayudar a prevenir los dolores después de la extracción.
18. La presencia de infecciones que se transmiten por sangre no debería afectar la disponibilidad de los tratamientos dentales.
19. La prevención de las hemorragias al momento de llevar a cabo procedimientos dentales en pacientes con inhibidores del FVIII o FIX exige una planificación meticulosa [61].

## Referencias

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20-32.
2. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1):13-27.
3. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
4. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1824-31.
5. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
6. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl 1):60-67.
7. Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995;73:691-701.
8. Kasper CK, Mannucci PM, Boulyzenkov V, et al. Haemophilia in the 1990s: Principles of treatment and improved access to care. *Semin Thrombosis Haemostas* 1992;18:1-10.
9. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *Blood* 2000;96:437-42.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.

11. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):13-21.
12. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):9-13.
13. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. [http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612\\_1.pdf](http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf) accessed 2011 09 04.
14. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May;18(3):319-25.
15. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
16. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(3):596-603.
17. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
18. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):47-52.
19. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health* 2010;15(4):213-25.
20. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
21. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001;7: 446-52.
22. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997;241:395-400.
23. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
24. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
25. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105:1109-13.
26. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1228-36.
27. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99:2337-41.
28. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007;357(6):535-44.
30. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7(1):99-102.
31. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7(6):544-50.
32. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):10-5.
33. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008;14(3):518-23.
34. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C; Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006;12(1):82-6.
35. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents-- compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1:15-9.
36. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206.
37. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):118-33.
38. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al; European socio-economic study group. Resource utilization in haemophiliacs treated in Europe: results from the European study on socioeconomic aspects of haemophilia care. *Haemophilia* 1998;4(4):498-501.

39. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, et al. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia* 2008;14(2):260-70.
40. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):134-46.
41. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580-6.
42. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia* 2008;14(1):30-8.
43. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E; Hemophilia Growth And Development Study. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia* 2007;13(4):387-90.
44. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
45. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, et al. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16(1):155-61.
46. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
47. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
48. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
49. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
50. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
51. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al.; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
52. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):538-43.
53. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15(1):227-39.
54. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2224-31.
55. Eckhardt CL, Van der Bom JG, Van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW and Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948-1958.
56. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health* 2009;10(4):151-55.
57. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
58. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17(1):e185-8.
59. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
60. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
61. Brewer A. *Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX*. Treatment of Hemophilia monograph no 45. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
62. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(3):560.
63. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70.
64. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).