

WHO/HGN/WFH/GL/96.1
Original: English
Distr: General

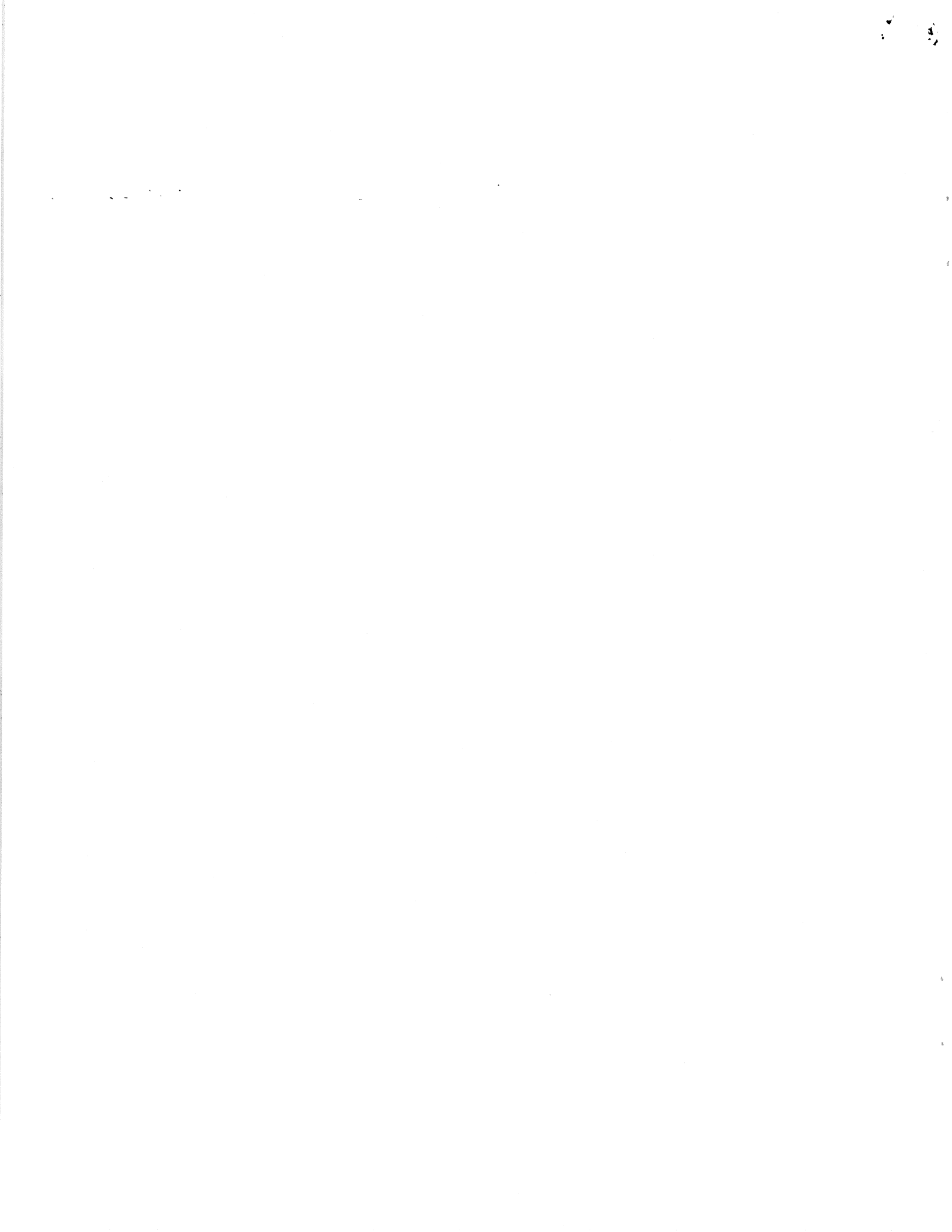
GUIAS PARA EL DESAROLLO DE UN PROGRAMA NACIONAL DE HEMOFILIA



World Health Organization
Human Genetics Programme



WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
FEDERACION MUNDIAL DE HEMOFILIA



**GUIAS PARA
EL DESARROLLO DE
UN PROGRAMA NACIONAL
DE HEMOFILIA**

Preparado por

Peter Jones, MD FRCP DCH
Centro de Referencia de Hemofilia de Newcastle
Newcastle upon Tyne, Reino Unido

*En representación de la
Federación Mundial de Hemofilia
En cooperación con la Organización Mundial de la Salud*

Dr Victor Boulyjenkov
Organización Mundial de la Salud
Ginebra, Suiza

Traducido al Español por
Alejandro Vargas
Vicepresidente, Sociedad Chilena de la Hemofilia, y
Victoria Feres
Voluntaria, Sociedad Chilena de la Hemofilia

Copyright ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD 1996

Este documento no es una publicación formal de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Todos los derechos están reservados por la OMS. El documento puede sin embargo, ser revisado, citado, reproducido y traducido libremente, en parte o en su totalidad, pero no para ser vendido o usado con propósitos comerciales.

Los puntos de vista expresados por determinados autores, son de exclusiva responsabilidad de esos autores.

PALABRAS PRELIMINARES

Como la persona responsable del Programa de Genética Humana de la OMS, me siento honrado de tener la oportunidad de informarles del interés de la OMS en las actividades de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH).

En la década pasada la OMS ha iniciado una serie de actividades para recolectar y cuantificar información acerca de la aplicación del conocimiento de la genética a nivel de la comunidad. Programas relacionados con condiciones hereditarias comunes, como las talasemias, fibrosis cística, hemofilias y neurofibromatosis, se han iniciado para desarrollar enfoques adecuados para su incorporación dentro de los servicios de salud. Nuestra experiencia nos ha mostrado que todo programa moderno de control de las enfermedades hereditarias debe basarse en un enfoque integral que combine diagnóstico, consejería, tratamiento posible y medidas preventivas.

En el conocimiento de que la hemofilia es un desorden genético con una distribución global, el Programa Genético de la OMS está prestando gran atención a los problemas que ella presenta. Está claro que el desarrollo exitoso de cualquier programa de atención sólo se puede alcanzar con la cooperación de todas las instituciones interesadas, organizaciones internacionales y cuerpos gubernamentales. La OMS ha estado colaborando con la FMH para incrementar el conocimiento, tanto del público en general como de los profesionales, para promoverlo a nivel internacional, y ha apoyado actividades para el manejo de la hemofilia en diferentes países. Estoy seguro de que esta colaboración mutua nos ayudará a identificar e implementar posibles estrategias para el manejo de la hemofilia. La información es actualizada regularmente y revisada en nuestras reuniones conjuntas, a la luz de las últimas investigaciones, de la experiencia disponible y de las necesidades de las familias. De manera especial congratulo al autor por su tremendo esfuerzo al compilar estas guías.

Quiero estimular a todas las personas involucradas en el manejo de la hemofilia, tanto a los pacientes y sus familias, como a los miembros de los equipos de profesionales de la salud, o de aquellos involucrados en la planificación e implementación de los servicios de salud, para trabajar unidos en la solución de los problemas presentados por la hemofilia y desórdenes sanguíneos relacionados.

Dr Victor Boulyjenkov
Organización Mundial de la Salud

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción
2. Bases del Tratamiento Moderno
3. Reconocimiento de Casos
4. El Diagnóstico
5. Diagnóstico de Laboratorio y Monitoreo
6. Tratamiento Racional de la Hemofilia
7. Materiales Terapéuticos
8. Inhibidores al factor VIII ó IX
9. Apoyo social y psicológico
10. Seguimiento
11. La prevención de la hemofilia: Detección de portadoras y diagnóstico prenatal
12. Centros de Hemofilia
13. Auditoría Clínica
14. Recomendaciones generales
15. Reconocimientos
16. Referencias y publicaciones recientes de la OMS
17. Glosario de términos

Anexo 1 La Federación Mundial de Hemofilia

Anexo 2 Almacenamiento de DNA

1. INTRODUCCION

Los desórdenes hereditarios de la coagulación presentan a los prestadores de servicios de salud y de servicios sociales problemas formidables. Los desórdenes son eminentemente tratables, aún en sus formas más severas. Sin tratamiento, ellos producen incapacidad crónica y minusvalía alrededor de la edad adulta temprana, y muerte prematura. Aun cuando el tratamiento adecuado es caro, el tratamiento inadecuado lo es aún más, tanto para los individuos y sus familias como para la comunidad.

El más común de estos desórdenes es la hemofilia A, o déficit del factor VIII de la coagulación. La hemofilia B, o déficit del factor IX de la coagulación (a veces conocido como enfermedad de Christmas, por el nombre del primer paciente descrito) es cinco veces menos común que la hemofilia A. Ambos desórdenes son de herencia recesiva ligada al sexo; esto es, la herencia de un gene anormal en uno de los cromosomas X. Deficiencias aisladas de los otros factores de la coagulación son mucho menos comunes debido a que usualmente son de herencia autosómica recesiva, y ello requiere que ambos padres porten el gene anormal. El desorden llamado enfermedad de von Willebrand, en el cual la molécula de factor VIII es anormal, es usualmente de herencia dominante, y es probablemente el más común, pero el menos severo, de los desórdenes hereditarios de la coagulación.

La incidencia de la hemofilia A es de 1 caso por cada 10.000 personas. En su forma severa (actividad del factor VIII de la coagulación $< 1\%$) la incidencia es de 1 en 16.000 personas. No se conocen variaciones geográficas, étnicas o raciales en la incidencia de la hemofilia A ó B. Se ha calculado que alrededor de 350.000 personas padecen de hemofilia A severa o moderadamente severa a nivel mundial, y 70.000 personas padecen de hemofilia B severa o moderadamente severa.

Dada esta rareza de la hemofilia es fácil comprender cómo puede ser dejada de lado en países que enfrentan problemas mayores de desnutrición e infecciones, y por aquellos que luchan por la priorización de los cuidados sanitarios. En todo caso, tanto en el nivel individual como en el nivel comunitario la terapia para la hemofilia merece ser reconocida:

- Individualmente, debido al sufrimiento y a la pérdida de la capacidad de valerse que debe ser soportada sin tratamiento.
- Dentro de la comunidad, debido a que la provisión del cuidado para la hemofilia puede establecer un modelo para el manejo de muchos otros desórdenes crónicos.

Esta guías han sido escritas en conjunto con programas desarrollados por la Federación Mundial de Hemofilia para ayudar a la familia afectadas en todo el mundo, y después de reuniones conjuntas sostenidas entre la OMS y la FMH. La FMH reconoce el hecho de que el tratamiento actualmente está disponible para sólo el 20% de las personas con hemofilia, principalmente en los

países desarrollados. La tarea actual es hacer todo lo posible para ayudar a los colegas y las familias en los países en vías de desarrollo para obtener el acceso a una terapia segura y efectiva. Estas guías tienen la intención de proveer ideas y ayuda para la organización e implementación de ese apoyo.

Las guías no intentan reemplazar las anteriores publicaciones de la OMS sobre hemofilia. En particular aquellos que requieran información acerca del manejo clínico de los pacientes pueden referirse al informe de la reunión conjunta para el Control de la Hemofilia: Tratamiento Moderno de la Hemofilia (1994), al que se hace referencia más adelante.

2. BASES DEL TRATAMIENTO MODERNO

Las hemofilia son desórdenes hereditarios de la coagulación. Su severidad depende del nivel de la actividad coagulante del factor VIII o el factor IX en el torrente sanguíneo. Esta actividad es la expresión de pequeñas cantidades de proteínas producidas en el hígado y que circulan en la sangre. Las personas con hemofilia severa tienen menos de 1% de actividad, también medida como 1 unidad internacional por decilitro (ui/dl), y están expuestas a graves episodios de sangramiento. Las personas con 1 a 5% de actividad son afectadas de manera moderada, mientras que aquellos con más de 5% de actividad tienen hemofilia leve. Los rangos normales de los factores VIII y IX se encuentran entre 50 y 200% (5-20 ui/dl), con una media de 100% de actividad.

Las portadoras de hemofilia generalmente tienen niveles de factor VIII o IX por debajo del rango normal. Estas mujeres pueden tener riesgo de una hemostasis anormal al enfrentar cirugía o extracciones dentales sin tratamiento adecuado, y ocasionalmente pueden tener menorragia.

El nivel de actividad del factor de coagulación en un individuo usualmente determina la severidad clínica de su hemofilia. Las personas afectadas severamente sangran espontáneamente en las principales articulaciones y músculos. Las personas afectadas moderadamente sólo sangran después de traumatismos, mientras que las personas afectadas de manera leve sólo serán afectadas por intervenciones quirúrgicas o heridas graves. En todo caso, es importante hacer notar que la severidad no es siempre una guía confiable para la determinación del sangrado anormal y su tratamiento. Una vez que una hemorragia ha comenzado la persona afectada de manera leve requiere la misma atención, para asegurar la hemostasis, que una persona afectada de manera más severa.

El sangramiento en hemofilia puede ocurrir en cualquier momento del día o la noche. La cantidad de sangre perdida está relacionada con el grado del traumatismo, pero sin tratamiento la hemorragia se prolonga. Hemorragias abiertas no tratadas (por ejemplo heridas abiertas, o en las vísceras) pueden eventualmente conducir al desangramiento. El sangramiento hemofílico dentro de espacios confinados (cráneo, articulaciones sinoviales, las grandes masas musculares) se detendrán solamente cuando la presión de los tejidos circundantes sea mayor o igual a la presión de la sangre que fluye. El sangramiento dentro de las articulaciones o músculos es recurrente. Típicamente, una persona afectada severamente tanto por hemofilia A como B sangra 35 veces al año como promedio, pero algunas personas con hemofilia sangran diariamente. La frecuencia del sangramiento tiende a ser mayor en los tejidos que han sido previamente dañados por hemorragias no controladas. Algunas personas, generalmente aquellas afectadas por hemofilia B, sangran con menor frecuencia.

El dolor agudo es un resultado inmediato del sangramiento en músculos o articulaciones, que no reciben tratamiento. El mejor control para el dolor es el tratamiento del episodio hemorrágico. Las medicinas que contienen aspirina están contraindicadas porque causan una tendencia mayor

al sangrado como resultado de su efecto sobre la función plaquetaria de la sangre. Igualmente, los agentes anti-inflamatorios no esteroideos pueden provocar sangramientos, especialmente en el tracto gastrointestinal. Los sangramientos repetitivos dentro de la misma articulación eventualmente provocan el colapso de la articulación y el desarrollo de una artritis crónica, dolorosa e incapacitante. Esta artritis es irreversible, la anormalidad funcional o el dolor sólo podrán aliviarse con cirugía mayor reconstructiva.

De esto se deduce que las necesidades básicas de una persona con hemofilia severa son:

- Diagnóstico exacto, que identifique el factor de coagulación deficiente y su nivel de actividad, y
- Acceso al tratamiento inmediato, en todo momento.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las hemorragias hemofílicas está disponible. El adecuado reemplazo del factor de coagulación deficiente convierte en normal la respuesta hemostática del paciente, y el sangramiento se detiene del modo usual. Si el tratamiento se da precozmente el sangramiento tendrá pocas probabilidades de progresar. Si el tratamiento se administra tardíamente el sangramiento se extenderá, causando un daño mayor en los tejidos aumentando la posibilidad de nuevas hemorragias. De manera que la terapia precoz favorece un grado menor de incapacidad para el paciente, y reduce la necesidad de tratamiento reiterativo, con el consiguiente ahorro de recursos.

Tanto el factor VIII como el IX no pueden ser administrados por vía oral ni subcutánea. El tratamiento debe darse por vía intravenosa. Los factores de la coagulación están presentes en el plasma de sangre normal, del cual son obtenidos después de la donación.

La preparación de materiales terapéuticos requiere:

- Donaciones seguras de donantes sanos.
- Exámen individual de cada donación para los agentes patógenos conocidos (especialmente las hepatitis y los virus de inmunodeficiencia humanos 1 y 2)
- Procesamiento rápido y hábil el cual conserva las cantidades de factores de la coagulación activos presentes en el plasma, y mejora el resultado final, y
- Tecnología antiviral, que garantizan que los productos finales son seguros respecto de la transmisión de enfermedades virales.

El descubrimiento de la estructura molecular tanto del factor VIII como del factor IX ha permitido recientemente el desarrollo de productos a través de la ingeniería genética, preparados usando la tecnología de ADN recombinante. En el largo plazo las preparaciones actualmente procesadas a partir de plasma humano serán reemplazadas por los concentrados de coagulación recombinantes.

TERAPIA EN EL HOGAR Y PROFILAXIS

El tratamiento óptimo de la hemofilia es mejor administrado por el mismo paciente o un pariente con entrenamiento adecuado. Esto asegura el tratamiento precoz y una reducción en los costos que de otra manera se requerirían para dar una terapia basada en la atención hospitalaria. En términos generales, un adolescente con hemofilia A severa y que pese alrededor de 50 Kgs requiere 35.000 unidades de factor VIII por año para controlar sus sangramientos (35 sangramientos tratados en forma precoz con 1000 unidades de factor VIII). Este cálculo se incrementa si él tiene una artritis crónica (ver página 29).

La alternativa para el tratamiento de los sangramientos, llamada en demanda, o terapia de crisis, es prevenirlos manteniendo un nivel constante de factor de coagulación en el torrente sanguíneo. Eso es llamado profilaxis. Las definiciones usadas para describir varias formas de tratamiento se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1: DEFINICIONES

Terapia en el hogar	La inyección intravenosa de factores de coagulación fuera del recinto hospitalario, sin supervisión médica directa.
Terapia en demanda / crisis	La inyección de factor de coagulación, administrada usualmente a través de la terapia en el hogar, ante la primera evidencia de un sangramiento.
Profilaxis	La inyección intravenosa de factor de coagulación antes de y para prevenir cualquier sangramiento.
Profilaxis por un período limitado	Inyecciones regulares dadas por un período limitado de tiempo para reducir la frecuencia del sangramiento.
Profilaxis de largo plazo (permanente)	Inyecciones periódicas dadas para prevenir el sangramiento y las artropatías.

En general, la profilaxis de largo plazo es más cara que la terapia en demanda, en el corto plazo. Sin embargo, el ahorro total que permite en términos de salud y prevención de las minusvalías en la edad adulta, frecuentemente sobrepasa las ventajas de corto plazo de la terapia en demanda.

Esto se aplica especialmente en el manejo de las personas con hemofilia B. Ellos solamente requieren inyecciones de factor IX una o dos veces por semana para prevenir los sangramientos espontáneos. Esto es porque el factor IX tiene un mayor tiempo de vida media en el torrente sanguíneo que el factor VIII.

Las personas con hemofilia A en profilaxis necesitan inyectarse factor VIII tres veces por semana para prevenir los sangramientos, típicamente los Lunes, Miércoles y Viernes; esos días son más fáciles de recordar que, por ejemplo, una terapia con prescripción día por medio.

El establecimiento de un enfoque estructurado para el tratamiento de la hemofilia ayuda a proveer para las necesidades de un grupo más amplio de pacientes con otras condiciones. Ayuda también a dirigir los recursos, tanto en términos de recursos humanos como financieros, en áreas específicas de la salud. Esto es, el establecimiento de un sistema de bancos de sangre seguro y eficiente sirve a la comunidad en general así como a la minoría con hemofilia. Del mismo modo un laboratorio capaz de hacer exámenes de coagulación sirve a aquellas personas con desordenes de la coagulación adquiridos, por ejemplo después de cirugía, traumatismos graves o partos, a la vez que a la población con hemofilia.

El alcance de la especialización cubre también un rango amplio. Un fisioterapeuta hábil en el manejo de los desordenes músculo esqueléticos, o un científico con interés en el análisis genético son ejemplos. Además, la mayor parte del cuidado cotidiano de alguien con hemofilia es provisto por la enfermera, fisioterapeuta u otro personal paramédico, o por la propia familia, en lugar de un doctor, esto asimismo ayuda a conservar los recursos financieros.

PRECAUCIONES EN HEMOFILIA

La aspirina está estrictamente contraindicada en cualquier persona con un desorden sanguíneo. La aspirina tiene un efecto adverso en la función plaquetaria, y un efecto inflamatorio de la mucosa gástrica que puede causar hematomesis.

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas (como las usadas para las artritis) deben ser prescritas con precaución en hemofilia debido a sus efectos semejantes a la aspirina. Deben ser tomadas exclusivamente después de comidas, y discontinuadas en el evento de indigestión.

Las inyecciones intramusculares están contraindicadas porque pueden provocar sangramiento intramuscular severo con la consiguiente formación de un seudotumor encapsulado o una cicatriz fibrótica. Las medicinas orales, rectales, subcutáneas o intravenosas son alternativas.

Aún cuando la inmunización administrada usualmente con una inyección intramuscular es segura si se aplica presión digital en el sitio de la punción por 5 minutos inmediatamente después de la punción, es probablemente más seguro dar todas las inmunizaciones por vía subcutánea. En el

evento poco frecuente de la formación de un hematoma después de una inmunización, debe darse terapia de reemplazo.

Las actividades y deportes son estimuladas debido a que es bien conocido que un sistema músculo-esquelético saludable ayuda a prevenir los sangramientos. Solamente aquellos deportes que pueden ocasionar heridas en la cabeza (boxeo, rugby y fútbol son los principales ejemplos) deben ser enfáticamente desaconsejados.

3. RECONOCIMIENTO DE CASOS

Cerca de un tercio de los casos de hemofilia ocurren sin que exista una historia familiar anterior. Se asume que estos casos son el resultado de nuevas mutaciones genéticas.

Cuando hay una historia familiar de hemofilia, especialmente cuando esta es severa, deben hacerse todo tipo de esfuerzos para identificar a las portadoras femeninas. La identificación depende de la medición en la historia familiar del grado de severidad de los parámetros de coagulación relevantes y, actualmente cada vez con más frecuencia, en el examen de ADN. Es esencial que las muestras para realizar análisis de ADN sean obtenidas de personas clave dentro de una familia antes de la muerte, y que sean almacenadas en condiciones de congelación profunda, para ayudar en el diagnóstico más tarde. Guías para el almacenamiento de muestras de ADN se dan más adelante en el Anexo 2.

Cuando una mujer está conciente de que ella es (o puede ser) portadora de hemofilia severa, ciertas opciones pueden estar a su disposición. Ellas pueden incluir: diagnóstico, antes de su implantación, de un embrión fertilizado in vitro; diagnóstico fetal a través del examen de muestras de vello coriónico, usando la tecnología del ADN; fetoscopia usando el examen de los factores de coagulación o amniocentesis para obtener información del estado del feto.

Un tercio de las portadoras tienen niveles de factor debajo del rango normal, y pueden por tanto estar en peligro de experimentar sangramiento anormal en el caso de recibir heridas, cirugía o extracciones dentales. La mayoría de las portadoras de hemofilia A con niveles bajos de factor VIII-C no requerirán terapia de reemplazo debido a que responderán bien a la desmopresina (DDAVP). Durante el embarazo los niveles de factor VIII se elevarán de modo natural. Portadoras de hemofilia B con niveles bajos de factor IX-C requerirán terapia de reemplazo con una preparación de factor IX viralmente segura.

PRESENTACIÓN DE LA HEMOFILIA

La hemofilia severa usualmente se presenta en el primer año de vida con la apariciones de desagradables magulladuras amoratadas, o sangramiento prolongado, frecuentemente producto de pequeñas lesiones en la boca. La forma de presentación puede ser confundida con lesiones no accidentales y los exámenes de laboratorio se requieren para establecer el verdadero diagnóstico. A veces la presentación puede ocurrir en el momento de la circuncisión, lo cual puede ocasionar la muerte del niño afectado con hemofilia severa.

Las hemofilias moderadas o leves suelen presentarse por primera vez después de recibir cirugía o una extracción dental, con una hemorragia prolongada o una hemorragia secundaria. El diagnóstico diferencial en estos casos puede incluir trombopatía inducida por aspirina.

Es esencial distinguir inmediatamente las hemofilias A de las B de manera que se pueda dar el tratamiento apropiado.

4. LA CONSULTA PARA EL DIAGNOSTICO

La primera etapa del diagnóstico es la rutina de la historia clínica. Las personas con hemofilia severa o moderada generalmente tendrán una inequívoca historia de magulladuras y moretones anormales, y sangramiento prolongado después de traumatismos. Aquellos con hemofilia leve sólo se quejarán de sangramiento anormal después de haber sufrido una intervención quirúrgica.

A continuación proveemos una guía para obtener la historia de la hemostasia de un paciente o de uno de sus padres. Las alternativas (1, 2 etc.) pueden ser ingresadas para un posterior análisis computacional, o las opciones pueden simplemente ser chequeadas.

HISTORIA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO

La siguiente historia clínica puede ser fácilmente adaptada para el análisis computacional.

- Nombre:
- Sexo:
- Fecha de Nacimiento:
- Fecha del exámen:
- Razones por las cuales fue referido:

HISTORIA DE	GUIA PARA LAS PREGUNTAS
1. Magulladuras/moretones 1.1. Excesivo 1 No excesivo 2 1.2. Siempre asociado a trauma 1 A veces espontáneos 2 1.3. Moretones superficiales grandes (>5cm diam) 1 pequeños (<5cm diam) 2 1.4. Moretones achatados1 Moretones levantados2 1.5. Hematoma profundo Experimentado1 No experimentado2 1.6. Principales sitios de los moretones:	¿tiene moretones fácilmente? ¿A veces encuentra moretones y no sabe cual fue su causa? Compárelos con el tamaño de una moneda. ¿Está el moretón en una protuberancia de tejido blando?

<p>2. Púrpura 2.1. Experimentado 1 No experimentado 2 2.2. Sitios: 2.3. Diagnóstico asociado:</p>	<p>¿ha tenido alguna vez una picazón punzante, con una erupción que luego se extiende como un moretón?</p>
<p>3. Epistaxis 3.1. Excesiva 1 Ocasional 2 No experimentada 3 3.2. Duración: 3.3. Diagnóstico asociado:</p>	<p>Sangramiento nasal puede estar asociado normalmente con los resfríos.</p>
<p>4. Sangramiento gastrointestinal 4.1. Hematemesis si 1 Hematemesis no 2 4.2. Melanea si 1 Melanea no 2 4.3. Diagnóstico asociado:</p>	<p>¿Alguna vez ha vomitado sangre, o ha tenido sangre en las heces?</p>
<p>5. Hematuria/hemoespermia 5.1. Experimentada 1 No experimentada 2 5.2. Diagnóstico asociado</p>	
<p>6. Articulaciones (especialmente rodillas, tobillos, muñecas) 6.1. Hinchazón si 1 Hinchazón no 2 6.2. Laxitud articular 1 Normal 2</p>	<p>las personas con laxitud articular pueden describirse a si mismos como con 'articulaciones dobles' y padecer una condición de colágeno anormal hereditario, llamada síndrome de Ehlers Danlos. Ellos pueden padecer moretones fácilmente.</p>

RESPUESTA AL DESAFIO HEMOSTATICO

<p>7. Laceraciones 7.1. Experimentadas 1 No experimentadas 2 7.2. Hemorragia prolongada o secundaria, Si 1 No 2 7.3. Curación de heridas Anormal 1 Normal 2</p>	
---	--

<p>8. Extracciones Dentales</p> <p>8.1. Experimentadas 1 No experimentadas 2</p> <p>8.2. Sangramiento después de extracciones: Hemorragia prolongada o secundaria 1 Normal 2</p> <p>8.3. Si es anormal, ¿se aplica a cada extracción? Si 1 No 2</p> <p>8.4. Detalles de cualquier tratamiento hemostático:</p>	
<p>9. Cirugía</p> <p>9.1. Experimentada 1 No experimentada 2</p> <p>9.2. Detalles de las cirugías:</p> <p>9.3. Hemorragia prolongada o secundaria 1 Normal 2</p> <p>9.4. Hematoma o disrupción en las heridas 1 Curación normal 2</p>	<p>Preguntar específicamente por la circuncisión y por la tonsilectomía.</p>
<p>10. Administración de Medicamentos</p> <p>10.1. Con aspirina 1 Sin aspirina 2</p> <p>10.2. Otros medicamentos, incluyendo agentes antiinflamatorios no esteroideos:</p>	

GINECOLOGICO / OBSTETRICO

<p>11.1. Se aplica 1 No se aplica 2</p> <p>11.2. Períodos abundantes 1 Suaves/normales 2</p> <p>11.3. Sangramiento post menopáusico 1 No 2</p> <p>11.4. En cinta ahora 1 No está en cinta 2</p> <p>11.5. Número de partos anteriores:</p> <p>11.6. Hemorragia post-parto 1 Normal 2</p> <p>11.7. Método contraceptivo:</p>	
--	--

HISTORIA TRANSFUSIONAL

12.1. Siempre ha sido trasfundido 1 Nunca trasfundido 2	
12.2. Detalles de terapia transfusional previamente recibida, incluyendo año de transfusión. Si ha sido trasfundido considere hacer chequeo de enfermedades virales relacionadas.	

OTROS DATOS RELEVANTES EN LA HISTORIA DE SALUD PERSONAL

13.1. Si 1 No 2	
13.2. Detalles	
13.3. Vacunas recibidas: hepatitis A: Si 1 No 2 hepatitis B: Si 1 No 2	

HISTORIA PERSONAL DE POSIBLES DESORDENES SANGUINEOS

14.1. Historia positiva 1 No 2	
14.2. Si es positivo, dibujar árbol genealógico familiar. Notar detalles de parientes afectados, y cualquier consanguinidad.	

ANORMALIDADES FISICAS

15.1. Si 1 No 2	
15.2. Telangiectasia	
15.3. Equimosis anormales	
15.4. Púrpura	
15.5. Hemartrosis	
15.6. Otras evidencias de desordenes sanguíneos.	

5. LABORATORIO DE DIAGNOSTICO Y CONTROL

Muchos de los exámenes requeridos para el diagnóstico y manejo de los desórdenes sanguíneos hereditarios son de uso general en el tratamiento diario de otro tipo de pacientes que presentan anomalías en la coagulación o sangramiento. Algunos exámenes más sofisticados requieren metodologías especializadas que sólo se encuentran disponibles en los centros más desarrollados. Un componente esencial de todos los exámenes de coagulación es el uso de normas nacionales y locales y control de calidad.

La FMH ha desarrollado sugerencias diseñadas para ayudar a los laboratorios involucrados en el diagnóstico de la hemofilia (Peake et al, 1995). Ellas enfatizan la importancia de la interdependencia y una colaboración estrecha entre los laboratorios, así como el rol del laboratorio en las tareas de entrenamiento y educación.

Para tener en cuenta el amplio rango de experiencia requeridos y de los recursos disponibles se sugiere diferenciar entre tres tipos de laboratorios:

LABORATORIO DE COAGULACIÓN

Un laboratorio de coagulación debe ser capaz de ejecutar estos exámenes básicos y esenciales:

- Tiempo de coagulación
- Recuento de plaquetas
- Película de sangre para agregación plaquetaria (Blood film for platelet clumping)
- Disolución del coágulo
- Tiempo de protrombina (TP)
- Tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA)
- Exámenes de corrección usando TP y TPTA
- Tiempo de trombina
- Actividad del factor VIII
- Actividad del factor IX
- Ensayo de fibrinógeno
- Examen para determinación de inhibidores

Tener en cuenta que el tiempo de sangría no se recomienda como un indicador confiable de una anomalía en la hemostasis. El puede dar resultados normales aún para la hemofilia severa.

LABORATORIO DE COAGULACIÓN INTEGRAL

Un Laboratorio de Coagulación Integral debe, además de los exámenes anteriores, ser capaz de investigar la enfermedad de von Willebrand y ejecutar exámenes para otros factores de coagulación:

- Antígeno de von Willebrand (fvW Ag)
- Examen cualitativo del fvW Ag por dos inmunoelectroforesis dimensionales.
- Examen de agregación plaquetaria con adenosin difosfato, colágeno, epinefrina y ristocetina en un rango de concentraciones.
- Exámenes de los factores II (protrombina) , V, VII, X, XI, y un examen cualitativo del factor XIII.
- Exámenes cuantitativos de inhibidores

LABORATORIO DE COAGULACIÓN DE REFERENCIA

El Laboratorio de Coagulación de Referencia debe, además de los exámenes anteriores, tener acceso a los siguientes:

- Multímeros del FvW
- factor VIII adherido al FvW
- Examen del antígeno del factor IX (FIX Ag)
- Detección de portadoras de hemofilia por:
 - Análisis fenotípico
 - Análisis genético
- Exámenes para el diagnóstico prenatal
- Examen del factor XII
- Exámenes de otros factores de contacto (kininógeno de alto peso molecular; prekallikrein)
- Antiplasmina alfa 2

Mientras que ciertamente hay un traslapamiento entre los exámenes disponibles en estas tres categorías, en el nivel nacional se recomienda que al menos exista un laboratorio capaz de actuar como centro de referencia para referir a él casos, incluyendo aquellos que requieren la detección de portadoras. Este laboratorio debe ser parte de un Centro de Tratamiento Integral de la Hemofilia.

Otros exámenes de laboratorio requeridos con frecuencia para el manejo de la hemofilia incluyen el examen de marcadores virales para enfermedades asociadas a la terapia transfusional, especialmente hepatitis A, B y C, y los virus de inmunodeficiencia humana (VIH 1 y 2). Los pacientes infectados con el virus de la hepatitis requerirán el control de la función hepática. Aquellos infectados con el VIH requerirán el control de la función inmune.

MUESTRAS PARA EL ANÁLISIS GENÉTICO

Con frecuencia se requieren muestras de sangre adecuadas para el análisis de ADN para aconsejar a los pacientes que solicitan la detección de la condición de portadoras o el diagnóstico prenatal. La falta de un espécimen proveniente de un familiar con hemofilia puede hacer esto imposible. Se recomienda almacenar ADN, o muestras de sangre apropiadas para el análisis de ADN, de todos los pacientes con hemofilia. El almacenamiento debe realizarse a -20°C . (Ver anexo 2).

SEGURIDAD

Todas aquellas personas que estén trabajando con especímenes provenientes de pacientes politrasfundidos deben practicar normas de precaución universales para protegerse de la posibilidad de infecciones cruzadas. El equipo de trabajo debe ser entrenado en las medidas de seguridad pertinentes y estimulados a adoptar todas las normas nacionales que existan en esta área. Cada miembro del grupo de trabajo debe ser examinado para verificar la presencia de anticuerpos para las hepatitis A y B, y en el caso de ser negativos, recibir las correspondientes vacunas. El exámen de anticuerpos evita el uso innecesario, y caro, de vacunas en aquellos que han adquirido inmunidad de manera natural.

6. TRATAMIENTO RACIONAL DE LA HEMOFILIA

El sangramiento cesa cuando una cantidad suficiente de factor de coagulación alcanza el sitio de la lesión. Una vez que el sangramiento se ha detenido las condiciones alrededor de la herida predisponen a la normal consolidación del coágulo y a la subsecuente curación.

En los casos de hemofilias severas y moderadamente severas el factor de coagulación relevante debe ser inyectado en el torrente sanguíneo del paciente para elevar el nivel de su concentración al requerido. En la hemofilia A leve, y en muchos casos de una anomalía relacionada con la molécula del factor VIII, llamada enfermedad de von Willebrand, el cuerpo del paciente es capaz de liberar una cantidad suficiente de factor VIII si es estimulado con una hormona sintética, la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina; DDAVP; ver referencias). La desmopresina puede administrarse por vía endovenosa o subcutánea, o por medio de un atomizador intranasal. La administración de desmopresina no libera factor IX, por lo que la droga no presta beneficios a los pacientes con hemofilia B.

La consolidación del coágulo y la curación de la herida puede ser apoyada a través de la administración concomitante de un agente antifibrinolítico tal como el ácido tranexámico, que prolonga el tiempo requerido para que el coágulo se destruya. Las drogas antifibrinolíticas no deben usarse cuando se esté tratando personas con preparaciones de factor IX, que pueden tener efectos trombogénicos. Deben ser usadas con precaución en el caso de pacientes con hematuria debido al peligro de retención del coágulo y consiguiente daño renal.

Los sangramientos severos o un daño considerable en los tejidos, por ejemplo como consecuencia de un procedimiento quirúrgico, requieren terapia de reemplazo continua o intermitente, para mantener los niveles hemostáticos del factor de coagulación relevante. Cuando se dispone de una pequeña cantidad de factores o no se dispone de ellos, la inmovilización de la herida ayudará a que se produzca una curación normal.

La infección de las heridas predispone a nuevos sangramientos, se recomienda un tratamiento precoz con antibióticos. Estos pueden administrarse por vía oral o intravenosa, pero no por inyección intramuscular.

7. PRODUCTOS TERAPEUTICOS

El tratamiento de las hemofilias severas y moderadamente severas y otros desórdenes relacionados es dependiente de la disponibilidad de preparaciones que contengan factor VIII y factor IX.

El factor VIII está presente en:

- sangre completa fresca*
- plasma fresco*
- plasma fresco congelado*
- plasma fresco liofilizado*
- crioprecipitado*
- concentrados de factor VIII (humano)*
- concentrados de factor VIII (porcino)¹
- concentrados de factor VIII (r ADN)²

(*) También contienen la porción von Willebrand de la molécula de factor VIII. Nótese que esto no se aplica a los concentrados de factor VIII de alta pureza.

El factor IX está presente en:

- sangre completa fresca†
- plasma fresco†
- plasma fresco congelado†
- plasma sobrenadante †
- plasma fresco liofilizado†
- plasma sobrenadante liofilizado†
- concentrados de factor IX (humano)³
- concentrados de factor IX (r ADN)⁴

(†) La cantidad de factor IX disponible en estos productos es bajo como para obtener un efecto terapéutico. Debe tenerse en cuenta al tratar pacientes con estos productos la sobrecarga que se impone al sistema circulatorio, así como el posible daño renal como consecuencia de sobrecarga de proteínas.

Demás notas

- (1) El factor VIII porcino (Hyate C) es para ser usado especialmente en el tratamiento de los pacientes con inhibidores al factor VIII.
- (2) Al momento de efectuarse esta publicación (Marzo 96) 4 marcas de factor VIII recombinante han obtenido licencias para ser usados en diferentes países. Han sido estabilizados con albúmina

humana. Un producto que contiene una molécula de factor VIII modificada, que no requiere albúmina para su estabilización está en período de pruebas.

(3) Los concentrados de factor IX se encuentran en dos formas:

- .concentrados de complejo de protrombina que contienen factores II, VII, IX y X en diferentes proporciones.
- .Concentrados de alta pureza que sólo contienen factor IX.

Los concentrados de complejos de protrombina han sido relacionados con incidentes tromboembólicos y no se recomiendan para el tratamiento de pacientes con hemofilia B que requieran un período prolongado de inmovilización, por ejemplo después de cirugía.

(4) En desarrollo al momento de esta publicación (marzo 96).

FUENTES DE PRODUCTOS TERAPÉUTICOS

En este momento los productos recombinantes, producidos por ingeniería genética, son relativamente escasos y mucho más caros que los productos derivados de plasma. Como consecuencia de esto la mayoría de las personas con hemofilia permanecen dependientes de la disponibilidad de plasma humano. Aún cuando la política de muchos países y organizaciones internacionales, incluyendo la OMS es la de recomendar que la sangre y sus derivados sólo sean obtenidos de donantes voluntarios (no pagados), en la práctica la mayor parte de los *concentrados* de factor VIII y factor IX de que se dispone en la actualidad son fraccionados por compañías comerciales de plasma obtenido de donantes pagados. En contraste la mayor parte de las personas en los países en vías de desarrollo dependen de los servicios de transfusión locales que producen plasma fresco congelado y crioprecipitado de plasma donado por donantes voluntarios no pagados. Cualquiera sea la fuente de la cual se obtenga el plasma es esencial que la seguridad sea considerada en cada paso requerido para la elaboración final de un producto terapéutico.

La política de la Federación Mundial de Hemofilia es, teniendo en cuenta la inmensa necesidad de productos terapéuticos, apoyar todas las iniciativas orientadas hacia el incremento de la disponibilidad de productos derivados de sangre. En todo caso la necesidad de velar por la seguridad de los donantes como de los receptores, se considera intrínseca a todo el proceso de recolección, producción y distribución de productos derivados de sangre.

SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS TERAPÉUTICOS

Hasta hace relativamente poco tiempo atrás se consideraba que el riesgo de la transmisión de infecciones relacionadas con la terapia transfusional en hemofilia era sobrepasado por el riesgo

de muerte o minusvalía, como resultado de los sangramientos no tratados. En el inicio de los años 80, el advenimiento de la pandemia del SIDA y la evidencia de infección por VIH relacionada con la terapia transfusional tuvieron como consecuencia la introducción de medidas diseñadas para eliminar la contaminación viral de los productos derivados de sangre. Estas medidas son:

- exámen de las donaciones individuales para detección de agentes patógenos conocidos o marcadores alternativos.
- Períodos de cuarentena entre la recolección y la distribución, permitiendo una confirmación adicional de la salud del donante.
- Retiro de todos los productos hechos de partidas de plasma que contuvieran una o más donaciones de personas que más tarde se hayan identificado como infectados con una enfermedad transmisible.
- Exclusión de donantes de alto riesgo, con historia de posibles contactos con enfermedades transmisibles, y
- estimular el desarrollo de servicios de donación en los que se use solamente el plasma obtenido de donantes no pagados.

Además se ha reivindicado el uso de lotes de plasma más pequeños, con menos donantes que los que actualmente se incluyen en la producción de productos comerciales. Al momento de esta publicación (marzo 96) esa parece ser la única opción disponible, (aparte del retiro de toda fuente de plasma sospechosa) si la transmisión de virus de largo período de incubación u otros agentes (por ejemplo la enfermedad de Creutzfeldt Jakob) se comprueba que son un peligro de la terapia transfusional.

Al considerar la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia se debe prestar atención a la incidencia de infecciones en la población de la cual se escojen los donantes. Por ejemplo, los donantes de crioprecipitado provenientes de áreas con una baja prevalencia de VIH o hepatitis C proveerán un producto más seguro que los donantes de áreas con alta prevalencia.

MEDIDAS DE SEGURIDAD DISPONIBLES PARA EL PROCESO DE PRODUCCIÓN

Contando con un proceso adecuado de selección de donantes, el exámen de cada una de las donaciones y una alta norma de control de calidad durante el proceso de fraccionamiento, la seguridad terapéutica de cada producto depende de la eliminación de cualquier virus presente. Métodos actualmente disponibles y en uso incluyen la exposición a:

- calor/pasteurización
- solvente detergente
- separación por anticuerpos monoclonales
- cromatografía de intercambio iónico, y
- ultra filtrado

La seguridad final de cada producto depende de un control de calidad estricto en todas las etapas de recolección y producción. Con la excepción del calor, todos los métodos de exclusión vírica a la fecha están basados en pasos incorporados al proceso de fraccionamiento. El calentamiento a 80°C por 72 horas en el envase definitivo, sellado, de concentrados liofilizados ha mostrado ser efectivo para eliminar los principales agentes patógenos, como el VIH y la hepatitis C. En contraste la tecnología del solvente detergente está siendo desarrollada para remover la contaminación viral del plasma fuente. Este paso puede ser aplicado al plasma fresco, al plasma fresco liofilizado o al crioprecipitado; él continúa proveyendo una barrera de seguridad inicial para la fabricación de productos más concentrados. En todo caso a la fecha ninguno de los métodos disponibles hace a los concentrados libres de todo virus. Por ejemplo se sabe que el parvovirus humano, que tiene una envoltura proteica, es resistente. También es posible que algunos virus lentos puedan ser transmitidos a pesar de todos los métodos antivíricos, incluyendo la pasteurización (60° por 10 horas) que son usados en forma rutinaria en la producción de albúmina.

DISPONIBILIDAD DE MATERIALES TERAPÉUTICOS

La demanda de derivados de sangre seguros, de manera consistente excede su disponibilidad, especialmente en los países en vías de desarrollo. Aún cuando es axiomático para el buen cuidado de la salud que deben multiplicarse los esfuerzos para asegurar que todos los pacientes reciban el tratamiento adecuado, las personas responsables de la planificación de los servicios frecuentemente tienen muy poca o ninguna posibilidad de elección, sino priorizar de acuerdo con las necesidades. La cifra de 35.000 unidades de factor VIII por paciente/año sugerida en estas guías es una generalización. Las necesidades individuales a diferentes edades varían enormemente, y algunos pacientes, especialmente aquellos con inhibidores (ver capítulo siguiente), o en profilaxis con altas dosis requiere una cantidad substancialmente superior a las 100.000 unidades de factor VIII anualmente.

Antes de fijar sus objetivos los planificadores necesitan conocer el número de pacientes que requerirán tratamiento dentro de su país. Se recomienda enfáticamente la realización de un estudio epidemiológico a nivel nacional para determinar la prevalencia de los desórdenes sanguíneos, en las primeras etapas del desarrollo de servicios para los pacientes y sus familias, y que este estudio sea hecho bajo la responsabilidad del gobierno.

Una vez que la prevalencia y ubicación de las personas afectadas es conocida, una parte importante del tratamiento puede ser provisto usando recursos locales. En cualquier programa que tenga recursos limitados se sugiere dar prioridad al tratamiento de los niños afectados, especialmente para la prevención de discapacidades que de otra manera aumentarían su dependencia en la edad adulta.

8. INHIBIDORES AL FACTOR VIII Ó IX

Los inhibidores son anticuerpos que reducen la eficacia de la terapia de reemplazo del factor VIII o IX. El desarrollo de inhibidores no es predecible y puede presentarse en cualquier momento. Es menos posible después que el paciente a recibido 100 tratamientos con el factor de coagulación relevante. La frecuencia de inhibidores en la hemofilia B es mucho menor que la frecuencia en la hemofilia A.

En la hemofilia A las estimaciones de frecuencia sugieren que cerca de un 50% de los pacientes que reciben factor VIII desarrollan inhibidores en alguna etapa. En casos poco frecuentes, los inhibidores al factor VIII pueden ser adquiridos por personas sin hemofilia. Han sido asociados al parto, enfermedad autoinmune, terapia con penicilina en ancianos. En estos pacientes se presenta un desorden sanguíneo a consecuencia del desarrollo de inhibidores.

El efecto de un inhibidor depende de su fuerza o título. Inhibidores de bajo título son fácilmente sobrepasados incrementando la dosis de factor VIII o proveyendo terapia de reemplazo regularmente para inducir la tolerancia inmune. La mayoría de los pacientes con inhibidores caen en esta categoría. La respuesta a, y la sobrevida en vivo del factor VIII trasfundido usualmente vuelven a la normalidad.

La medida generalmente aceptada del título de los inhibidores expresa el resultado en Unidades Bethesda (U.B.). Las personas con < 10 U.B. son clasificadas con respuesta baja. Entre el 10 y el 20% de los pacientes desarrolla inhibidores con títulos > 10 U.B. y son llamados con respuesta alta. En ellos la terapia de reemplazo del factor VIII induce una respuesta anamnésica que aumenta la inhibición del factor de coagulación circulante. Los inhibidores de alto título neutralizan completamente la terapia con factor VIII, aún en grandes dosis.

DETECCIÓN DE INHIBIDORES

Los inhibidores se detectan de tres maneras:

- 1) en el examen de laboratorio rutinario, que debe ser parte del seguimiento regular de los pacientes con hemofilia.
- 2) durante la cuantificación de la respuesta a la terapia con factor VIII, típicamente antes y después de cirugía, y
- 3) como resultado de la reducción de la respuesta clínica al tratamiento, percibida por el paciente o sus padres.

MANEJO DE LOS INHIBIDORES

Una revisión de la terapia disponible se puede encontrar en la publicación de 1994 de la OMS y como un suplemento de la revista Haemophilia (1995). La mayoría de los respondedores bajos pierden sus inhibidores espontáneamente o después de un período de tratamiento con dosis terapéuticas de factor VIII levemente incrementadas, o una infusión diaria de alrededor de 25-50 unidades/kg. Los altos respondedores son más problemáticos y su manejo puede ser muy caro. La mayoría de ellos eventualmente volverá a tener una respuesta adecuada a la terapia con factor VIII si reciben infusiones diarias de factor VIII en muy altas dosis, alrededor de 200 unidades/kg por más de un año ('inducción de tolerancia inmune').

Las opciones para el tratamiento de las hemorragias agudas incluyen:

- infusión intermitente o continua de concentrados de factor VIII humano.
- concentrados de factor VIII porcino ('Hyate C', Speywood laboratories, UK)
- concentrados de complejo de protrombina
- concentrados de complejo de protrombina activado (FEIBA, Immuno, Austria; Autoplex, Baxter, USA), o
- factor VII recombinante activado (Novo Nordisk, Dinamarca)

La elección del tratamiento y su resultado depende del título del inhibidor y el tipo de respuesta mostrado con anterioridad. Los inhibidores al factor VIII humano generalmente tienen mucho menos habilidad para neutralizar el factor VIII porcino, en consecuencia el factor VIII porcino puede elevar los niveles del VIII en el plasma más fácilmente que el VIII humano. Los concentrados de complejos de protrombina, sean estos activados o inactivados, o el factor VII activado pueden favorecer la hemostasis independientemente del título del inhibidor. La eficacia de esos dos agentes es juzgada por la respuesta clínica; en general los exámenes de laboratorio no son de ayuda.

Para las extracciones dentales o una herida abierta, la terapia local con factor VIII a veces es efectiva. La estricta inmovilización del miembro afectado es indicada.

Los procedimientos invasivos involucran un alto riesgo. Los procedimientos planificados se pueden realizar con mayor seguridad cuando el título del inhibidor es bajo. Para el tratamiento efectivo existe una oportunidad, pocos días antes de que una respuesta anamnésica haga el manejo progresivamente más difícil. Por medio de la plasmaféresis se puede ganar tiempo, reduciendo de manera temporal el título de los inhibidores.

IMPLICACIONES FINANCIERAS

Los profesionales del área de la salud deben tener presente que los inhibidores pueden desarrollarse espontáneamente en cualquier momento. Si tal es el caso y son de alto título es probable que el intento precoz para inducir la tolerancia inmune tenga mayor probabilidad de éxito. Por esta razón se sugiere el desarrollo, en conjunto con los directores de los centros de atención integral de hemofilia, de una estrategia para el tratamiento de los inhibidores de alto título, sea en personas con hemofilia congénita o adquirida. La carencia de un plan local de acción, y el no contar con la experiencia de los centros de tratamiento integral puede ser la causa de un gasto considerable e innecesario.

9. APOYO SOCIAL Y PSICOLOGICO

El diagnóstico de la hemofilia matiza cada aspecto de la vida de una persona y su familia.

1. La hemofilia es poco frecuente. En su forma severa la incidencia de la hemofilia es de 1 en 16.000 personas. La mayoría de las personas, incluyendo médicos y paramédicos, pueden jamás llegar a tener contacto con una persona con hemofilia.
2. La hemofilia es hereditaria. La naturaleza de la herencia de la hemofilia, recesiva y ligada al sexo hace que las madres portadoras a veces piensen que ellas son la 'causa' de la enfermedad de sus hijos. Este conocimiento puede herir especialmente cuando el desarrollo del niño es alterado por grandes hemorragias, o cuando se deben tomar decisiones acerca del embarazo y de las posibilidades de realizar exámenes prenatales en el feto.
3. La hemofilia se asocia con sangramiento. Esta asociación frecuentemente es mal interpretada por la población leiga que no sabe que la mayoría de los sangramientos en la hemofilia severa son internos, dentro de músculos y articulaciones, y no externos. El mito de que aquellos con hemofilia pueden sufrir un colapso y desangrarse a consecuencia de heridas triviales es común, y ha sido perpetuado por los medios de comunicación por su efecto dramático.
4. Se asocia la hemofilia con las enfermedades transmitidas a través de las transfusiones. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el SIDA están asociados con la hemofilia en la mente del público en general. Más recientemente la hepatitis C y los temores acerca de la transmisión de virus lentos se han agregado a la confusión del público.
5. Por este motivo las familias con hemofilia fácilmente quedan aisladas. El normal desarrollo y crecimiento familiar sufren. Hay una tendencia a ocultar el diagnóstico a otras personas, incluyendo los profesionales que prestan cuidados.
6. Los niños con hemofilia deben asistir a escuelas normales y competir con sus pares. Profesores desinformados pueden mostrarse reacios a permitirlo. Los padres pueden estar atemorizados de permitir a sus hijos con hemofilia participar en grupos de juego o ir al jardín infantil. La educación formal normal puede ser negada al niño con hemofilia en favor de colegios especiales para impedidos o la educación en el hogar.
7. Las personas con hemofilia pueden ver negado el acceso a las actividades de recreación y deportes cotidianos, a pesar del hecho de que no hay razón por la cual no puedan participar en ellos sin riesgo, de manera normal. Los únicos deportes universalmente desaconsejados para las personas con hemofilia son el boxeo y el rugby debido al peligro de heridas en la cabeza y cuello que estos conllevan.

8. Los empleadores poco avisados pueden oponerse a ofrecer trabajo a una persona con hemofilia, especialmente para trabajos de tipo manual. Temores infundados de hemorragias, efectos sobre los otros trabajadores, problemas con seguros y pensiones, y pérdida de trabajo por enfermedad le hacen inclinarse por los postulantes no hemofílicos. En los hechos las personas con hemofilia son buenos empleados, especialmente si han sido entrenados en el auto tratamiento. En todo caso, la percepción de qué es lo que un empleador pueda pensar cuando considere a alguien con hemofilia para un empleo hace que la persona oculte su diagnóstico. El postergará su tratamiento durante las horas de trabajo para no llamar la atención hacia su condición. En términos físicos el resultado a largo plazo es de artropatía severa, dolor crónico e inhabilidad. Los únicos trabajos que no son adecuados para una persona con hemofilia son aquellos que involucran riesgos obvios, sea para la persona o para aquellos que trabajen con ella. Estos incluyen el servicio militar y la policía.
9. La desinformación y el aislamiento predisponen a las personas con hemofilia a una vida sedentaria con muy pocos contactos sociales. Las perspectivas de matrimonio y de normal crecimiento de las familias son menores que en la comunidad en general.
10. La longevidad es normal, o cercana a la normalidad si la hemofilia es tratada adecuadamente. Si no lo es la persona con hemofilia puede esperar el desarrollo de artritis severa, dolorosa e incapacitante y muerte prematura por sangramiento.

SERVICIOS QUE DEBERÍAN ESTAR DISPONIBLES

Dos aspectos del tratamiento integral de la hemofilia son especialmente relevantes para el apoyo psicosocial:

- Facilidad para acceder a enfermeras experimentadas, asistentes sociales y psicólogos.
- Educación continua tanto de las familias como de los trabajadores de la salud, permitiendo que aquellos con hemofilia participen completamente en todos los aspectos de su atención.

Los grupos voluntarios de apoyo deben tener la posibilidad de ayudar a sostener el trabajo del centro de hemofilia, el más importante de estos es la sociedad de hemofilia local o nacional. Estas sociedades frecuentemente están afiliadas a la Federación Mundial de Hemofilia, y pueden proveer información actualizada, ayuda práctica y amistad a sus miembros.

En colaboración con sus colegas médicos y enfermeras, los servicios psicosociales, profesionales y voluntarios, deben ser capaces de proveer:

- ▶ Información general acerca de la hemofilia y su tratamiento,
 - creciendo con hemofilia;
 - hemofilia y deportes,
 - actividades,
 - viajes y vacaciones;

- ▶ información específica acerca de:
 - relaciones sexuales, matrimonio y paternidad,
 - acceso al consejo genético,
 - acceso al consejo confidencial en todos los aspectos del cuidado de la hemofilia,
 - educación y empleo,
 - disponibilidad de beneficios estatales o locales u otras ayudas prácticas para las personas con enfermedades crónicas,
 - referir a agencias que tienen la capacidad de proveer ayuda para problemas específicos.

Aún cuando ambos elementos del tratamiento integral, el social y el psicológico son generalmente provistos por el hospital, se gana mucho visitando a las familias en sus casas, viendo a los profesores, orientadores laborales, o posibles empleadores en sus lugares de trabajo, y estimulando el contacto con otras familias afectadas fuera de las instalaciones del hospital.

ALGUNOS ASPECTOS PRÁCTICOS ADICIONALES DEL TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA HEMOFILIA

Vivir con hemofilia en la familia puede ser considerablemente simplificado asegurando:

- que haya un teléfono en casa. Una comunicación segura con el centro de hemofilia a cualquier hora del día o de la noche es esencial;
- Un buscapersonas, beeper, o teléfono celular, especialmente para el padre de un niño con hemofilia. La facilidad en la comunicación da seguridad para ambos, los padres y aquellos que supervisan al niño (baby sitters, profesores, tutores);
- Ayuda para el transporte. Las personas con hemofilia, especialmente cuando no están en auto-tratamiento, deben poder obtener ayuda para regresar a casa en cualquier momento;
- Un ambiente seguro. Los niños con hemofilia deben recibir todas las ventajas disponibles para la población en general, para evitar heridas. Estos incluyen:
 - ▶ buenas habitaciones con acceso fácil a un jardín o area de juegos segura,
 - ▶ escaleras protegidas con barreras,
 - ▶ cascos para ciclismo,
 - ▶ implementos protectores para la práctica de deportes.

10. SEGUIMIENTO

El seguimiento periódico es una parte esencial del tratamiento integral de la hemofilia. Cada niño afectado severamente debe ser visto a intervalos de seis meses por un médico con experiencia en hemofilia. Cada adulto afectado severamente debe ser visto por lo menos una vez al año.

Las personas con hemofilia moderada o un desorden asociado pueden ser vistos con menos frecuencia, a menos que hayan recibido productos derivados de sangre (o productos recombinantes).

Aquellas personas de las cuales se sabe tienen problemas de salud o sociales además de su desorden sanguíneo pueden necesitar consultas más frecuentes.

El seguimiento integral es una función del equipo de tratamiento de la hemofilia. Los pacientes deben ser consultados y evaluados por la enfermera, fisioterapeuta y asistente social, y referidos al especialista cuando se requiera su opinión. El seguimiento dental también se recomienda.

Los siguientes parámetros deben ser conversados con el paciente o sus padres en las reuniones de seguimiento:

- sangramientos desde la última consulta
- tratamientos desde la última consulta
 - tipo de producto usado
 - cantidad en unidades
 - número de lote
 - eficacia del tratamiento
- asistencia al colegio o trabajo
- inhibidores
- evaluación músculo esquelética de rangos articulares y poder muscular
- resultados radiológicos o de scanner de articulaciones sujetas a sangramiento
- cuidado dental
- resultados de exámenes para hepatitis A, B ó C y VIH 1 y 2 cuando sea necesario
- exámenes inmunológicos cuando sea necesario

A los pacientes y sus familias debe dárseles la posibilidad de discutir acerca de su salud y plantear preguntas en privado.

Es una ayuda para el seguimiento si se cuenta con apoyo visual para explicar el tratamiento y los cambios recomendados en él a las familias. Se recomienda el registro de los episodios hemorrágicos en un calendario (ver anexo: Calendario para el Control del Tratamiento)

11. PREVENCIÓN DE LA HEMOFILIA: DETECCIÓN DE PORTADORES Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Las técnicas modernas, incluyendo la aplicación de la tecnología de ADN, han aumentado las posibilidades de elección para que las parejas planifiquen sus familias. Cuando hay una historia familiar de hemofilia es posible identificar con precisión a la mayoría de las mujeres que son portadoras del gen de la hemofilia. Las mujeres que saben que son portadoras, o que pueden serlo, deben tener la opción del diagnóstico prenatal para obtener información sobre el estado del feto.

Tanto la hemofilia A como la B son desórdenes hereditarios recesivos ligados al sexo. Las instrucciones genéticas para la producción normal de factor VIII y IX están localizadas en el cromosoma X. Una anomalía en uno de estos genes da como resultado la hemofilia A ó B en los hombres (XY), pero no en las mujeres (XX) ya que ellas tienen un set de instrucciones normales en su otro cromosoma X.

HERENCIA DE LA HEMOFILIA A Y B.

		<----- Progenie Posible ----->				
MADRE XX	PADRE XY	=	HIJA XX ó	HIJA XX ó	HIJO XY ó	HIJO XY
1 2 Normal	3 4 Hemofílico		1 3 Portadora	2 3 Portadora	1 4 Normal	2 4 Normal

X = Cromosoma sexual con el gen de la hemofilia. Las hijas de un padre hemofílico serán portadoras porque heredan su cromosoma X. Los hijos son normales y no pueden transmitir la hemofilia a su progenie.

		<----- Progenie Posible ----->				
MADRE XX	PADRE XY	=	HIJA XX ó	HIJA XX ó	HIJO XY ó	HIJO XY
1 2 Portadora	3 4 Normal		1 3 Normal	2 3 Portadora	1 4 Normal	2 4 Hemofílico

Cada hija de una madre portadora tiene 50:50 (1 en 2) posibilidades de ser portadora. Cada hijo tiene 50:50 posibilidades de tener hemofilia. En algunos casos, una mujer puede heredar la hemofilia, esto es cuando su madre es portadora y su padre hemofílico. En este caso ambos cromosomas X llevan el gen de la hemofilia.

PORTADORAS:

Las mujeres que tienen el gen de la hemofilia se llaman portadoras. Usualmente, pero no siempre, son asintomáticas.

PORTADORAS OBLIGADAS:

Una portadora obligada es una mujer que:

- su padre es hemofílico
- tiene más de un hijo hemofílico (incluyendo gemelos idénticos)
- tiene un hijo hemofílico y una hija portadora, o que
- tiene un hijo hemofílico y parientes con hemofilia en la rama materna de su familia.

Muy rara vez la hemofilia se produce porque el padre sea un mosaico en el cuál dos o más líneas de células genéticamente diferentes se desarrollan de un mismo cigoto. Por ejemplo, la fertilización de un óvulo de un nido de células genéticamente distintas en el ovario materno puede dar como resultado un hijo hemofílico de una madre cuyos análisis de ADN sean normales.

PORTADORAS POSIBLES:

Las mujeres son portadoras posibles si:

- tienen un hijo hemofílico
- son hijas de madre portadora, o
- tienen parientes afectados en la rama materna de su familia.

Se pueden encontrar detalles completos sobre cómo determinar la probabilidad de ser portadora de hemofilia y sobre los exámenes disponibles para la detección de portadoras y el diagnóstico prenatal, en un informe editado en conjunto por la OMS/FMH en 1992 (ver referencias). Desde la fecha de ese informe los avances en la tecnología de ADN han aumentado substancialmente la capacidad de detectar portadoras, especialmente en el caso de la hemofilia A (Lakkich et al, 1993) y la enfermedad de Von Willebrand (Eikenboom, Reitsma y Briet, 1995). El descubrimiento de una inversión que involucra el re-ordenamiento intracromosómico de la secuencia del intron 22 en un extremo del cromosoma X, nos da ahora el diagnóstico genético inmediato para el 50% de las portadoras de hemofilia A, y se ha convertido en la primera alternativa para el análisis de ADN en parientes de personas con hemofilia A severa. En la hemofilia B, si hay disponibilidad de muestras de ADN de algún pariente hemofílico, la capacidad de confirmar o eliminar la probabilidad de ser portadora por medio de la identificación de una mutación del factor IX es muy alta.

PRUEBAS PARA DETECTAR PORTADORAS:

Las mujeres que tienen el gen de la hemofilia necesitan consejería y apoyo cuidadoso, especialmente si el desorden hemostático en su familia es severo. El desear hacer las pruebas y tal vez actuar según los resultados, varía de familia en familia y de país en país. Cualquiera que sean las circunstancias, nunca debe efectuarse la detección de portadoras sin disponer de una orientación genética adecuada ni los medios para hacer el seguimiento de aquellas portadoras identificadas.

Es una práctica normal en algunos países el no realizar análisis de ADN para propósitos de detección de portadoras hasta que las niñas han crecido lo suficiente para dar su propio consentimiento (es decir, en la adolescencia). Sin embargo, en el caso de la hemofilia A y B es importante saber el fenotipo de la niña durante la infancia. Esto se debe a que la actividad de coagulación de su factor VIII y IX puede ser lo suficientemente baja para causar problemas en la hemostasis después de haber tenido lesiones u operaciones quirúrgicas. La razón de ello es que un número desproporcionado de sus células que expresen el factor VIII y IX pueden contener el cromosoma X con el gen de la hemofilia. La demostración consistente de actividad anormal de los factores VIII y IX es señal de ser portador. Estas niñas requerirán tratamiento para cubrir extracciones quirúrgicas o dentales tanto con desmopresina para deficiencia de factor VIII (DDAVP) como con un producto que contenga factor IX para el caso de la hemofilia B.

ALTERNATIVAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL:

Ecografía

A todas las mujeres embarazadas se les ofrece una ecografía para confirmar la edad de gestación, identificar los embarazos múltiples y excluir la mayoría de las anomalías fetales. La ecografía entre las 16 y 20 semanas puede usarse para determinar el sexo del feto. Si el feto es femenino, se puede evitar el uso de las técnicas invasivas que se aplican para diagnosticar la hemofilia.

Los padres que elijan hacer más pruebas prenatales deben hacerlo sabiendo que éstas sólo son indicadas si ellos desean considerar el poner término al embarazo. Esto se debe a que los exámenes conllevan un riesgo, si bien pequeño (menor del 3%). Sin embargo, los padres por supuesto deben tener la opción de cambiar de opinión a la luz de los resultados. Se debe prestar la debida atención a la severidad clínica del desorden hemostático dentro de una familia. Usualmente es inapropiado considerar hacer exámenes prenatales si el desorden es leve.

Los exámenes disponibles son:

Primer Trimestre:

Muestra de vello coriónico (MVC):

La biopsia de tejido coriónico en el embarazo temprano provee de material para el análisis de ADN. Se puede determinar tanto el sexo del feto como el genotipo de la hemofilia.

La *amniocéntesis* también da material para determinar el sexo fetal y genotipo de la hemofilia.

Segundo trimestre:

La *muestra de sangre fetal* extraída bajo supervisión directa y usando las técnicas de fetoscopia provee el fenotipo a través de ensayos de factor VIII y IX.

Todas estas técnicas, especialmente la muestra sanguínea fetal, demandan una atención detallada y meticulosa. Los requisitos para efectuarlas están establecidos en el documento conjunto publicado por la OMS/FMH acerca del diagnóstico prenatal.

Muestra de cordón umbilical:

El diagnóstico fenotípico se puede realizar de una muestra de sangre fresca del cordón umbilical puesta en citrato de sodio. Los ensayos de factor VIII y IX realizados en el nacimiento siempre deben ser reconfirmados posteriormente, cuando llega a estar disponible una vena periférica para punciones no traumáticas. Este examen permite conocer variaciones en la edad gestacional que puedan afectar los niveles de factor VIII y IX, especialmente de este último; y también debido a la dificultad para obtener la muestra y la demora en procesar el espécimen de sangre del cordón.

Las punciones que se hacen en forma externa usando las venas yugular o femoral a niños que se presume tengan hemofilia están estrictamente contraindicadas. Esto se debe a que la mayoría de los procedimientos pueden producir sangramientos y formación de hematomas en el cuello o muslo.

12 CENTROS DE HEMOFILIA

El amplio rango de necesidades de las personas con hemofilia y sus familias se ve mejor cubierto a través de centros especializados más que a través de médicos particulares. Los centros capaces de cubrir estas necesidades se conocen con el nombre de Centros de Cuidado Integral de la Hemofilia (CCIH). En general, cada CCIH debe responsabilizarse por el cuidado de a lo menos 40 personas afectadas con hemofilia severa.

Claro está que no podemos esperar que cada paciente viaje a un CCIH cada vez que él o ella requiera tratamiento. Es importante velar por que las personas con hemofilia que necesiten ayuda la reciban de un trabajador de la salud que tenga conocimiento, o al menos contacto, con los desórdenes sanguíneos internos.

Este requisito se cumple al establecer Centros de Hemofilia (CH), ligados a cada CCIH. Los servicios disponibles en cada CH varían de acuerdo a la experiencia y al interés de los trabajadores de la salud de las postas, pero en general éstos deben ser capaces de diagnosticar la hemofilia y prestar primeros auxilios y terapia con factores coagulantes apropiados cuando se requiera. La integración de un sistema accesible de tratamiento de la hemofilia dentro del sistema de salud existente en un país determinado es prudente además de eficiente desde la perspectiva del costo.

Dentro de algunos países los requisitos que debe cumplir cada CCIH y CH han sido definidos por los Departamentos de Salud. Aquellos que se usan en el Reino Unido, actualizados en 1993, entregan una guía para aquellos países que están planificando servicios equivalentes. Se han mejorado para esta publicación.

ANTECEDENTES

La población hemofílica comprende un grupo de pacientes cuyo manejo es complejo y costoso. La complejidad se debe a lo raro de la condición, su naturaleza de por vida, su severidad variable y el hecho que los pacientes no se ven "enfermos" en el sentido común de este término. No siempre se comprende que la falta de tratamiento oportuno y apropiado puede conducir a hospitalizaciones prolongadas y al mal uso o incluso gasto indebido de productos sanguíneos costosos.

Las personas con hemofilia deben establecer relaciones con un centro determinado por varias razones, y este centro puede no estar dentro de su área de salud geográfica o administrativa. Los pacientes hemofílicos tienden a dirigirse directamente a un centro particular de tratamiento de la hemofilia y a evitar consultar a su médico familiar debido al conocimiento especializado que se requiere para su tratamiento.

Al planificar la provisión de servicios para las personas con hemofilia las autoridades de salud deben tener presente un número de consideraciones particulares que se necesitan para cumplir el objetivo de acceder al cuidado integral:

- Variabilidad y severidad de la condición del hemofílico.
- Complejidad de la condición que puede requerir un rango de servicios complejo y diverso. Dada la naturaleza de la condición, la cantidad de tratamiento que requiere cada paciente es *impredecible*.
- La experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos no se encuentra distribuída uniformemente a lo largo del país.
- La necesidad de fácil acceso a productos sanguíneos para apoyar los programas de tratamiento en el hogar.
- La prevalencia de efectos laterales de la terapia, incluyendo la infección con hepatitis B y VIH, que son problemas significativos en este grupo de pacientes y la necesidad de tratamiento y consejería.
- Los individuos levemente afectados pueden no necesitar más que revisión y tratamiento en caso de sangramientos, pero en muchos casos se requerirá tratamiento más sofisticado.

CENTROS DE TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

Para simplificar la organización se sugiere que cada centro de hemofilia que esté disponible para responder a las necesidades de los pacientes dentro de un país sea de dos tipos:

- Centro de Cuidado Integral de la Hemofilia
- Centro de Hemofilia.

Además los laboratorios de coagulación establecidos como parte del servicio general de hematología actuarán como puntos de referencia para los pacientes a quienes se ha detectado un desorden sanguíneo hereditario.

A. SERVICIOS ENTREGADOS POR UN CENTRO DE CUIDADO INTEGRAL

- i. Un servicio clínico entregado por un equipo con experiencia en el tratamiento de pacientes con desórdenes hemostáticos y sus familias, entregado en forma rápida, tanto diaria como nocturna.

- ii. Un servicio de laboratorio capaz de efectuar todos los exámenes necesarios para el diagnóstico definitivo de la hemofilia y todos los desórdenes sanguíneos hereditarios comunes, incluyendo la identificación y ensayos de los factores hemostáticos específicos relevantes. Además, capaz de monitorear las terapias y llevar a cabo exámenes preliminares de inhibidores.
- iii. Donde sea apropiado e indicado, conducir en colaboración con otros centros de tratamiento de la hemofilia investigaciones de los parientes de pacientes con hemofilia u otro desorden hemostático.
- iv. Un servicio de asesoría para los pacientes y sus parientes cercanos en lo referente a problemas específicos de la hemofilia. También se debe entregar consejería a los médicos de la familia cuando sea apropiado.
- v. Mantención de controles de calidad satisfactorios y garantizar la existencia de todos los tests de laboratorios que se ofrecen en relación a los servicios clínicos, tanto estableciendo los procedimientos internos adecuados como participando en un nivel apropiado en la evaluación del esquema de calidad de la coagulación sanguínea.
- vi. Mantención de registros médicos; se deben mantener registros de todos los tratamientos administrados e informar todas las reacciones adversas. Deben emitirse y mantenerse en los archivos fichas médicas especiales de todos los pacientes que acuden al centro, conteniendo todos los detalles que puedan ser relevantes para futuros tratamientos.
- vii. Entregar orientación en forma privada a todos los pacientes y sus familiares.
- viii. Participar en auditorías clínicas apropiadas.
- ix. Donde sea apropiado, dar consejos en la organización de programas de terapia en el hogar tanto individualmente como en colaboración con otros centros de tratamiento de la hemofilia.
- x. Entregar programas de tratamiento profiláctico a los pacientes con hemofilia y otros desórdenes hemostáticos.
- xi. Entregar servicio de orientación las 24 horas a los Centros de Hemofilia y apoyo a tales centros cuando sea necesario.
- xii. Servicio de consulta especializada para todas las cirugías, incluyendo las ortopédicas y dentales, para el cuidado de enfermedades infecciosas (tales como el VIH y hepatitis), cuidado pediátrico, genética, VIH, y servicio social y cualquier otro servicio de orientación.
- xiii. Servicio de laboratorio de referencia para los Centros de Hemofilia. Los servicios también deben incluir el diagnóstico de casos atípicos, análisis genotípico, ensayos con inhibidores

y otros factores hemostáticos, diagnóstico de desórdenes hereditarios de las plaquetas, provisión de normas para ensayos y reactivos, cuando se necesiten, asesoría y recomendaciones respecto de los procesos analíticos.

- xiv. Facilidades educacionales para el personal médico, enfermeras, equipo de laboratorio, consejeros y otros que lo requieran a fin de promover el cuidado integral óptimo de los pacientes.
- xv. Coordinar reuniones y desarrollar programas de investigación, incluyendo la conducción de las pruebas médicas, establecer y participar en programas nacionales de auditoría médica.

B. SERVICIOS QUE ENTREGA UN CENTRO DE HEMOFILIA

Normalmente, podemos esperar que un Centro de Hemofilia entregue los servicios i) al ix) mencionados anteriormente.

13. AUDITORIAS CLINICAS

El propósito último de las auditorías es mejorar la calidad del cuidado del paciente. Las auditorías efectivas están destinadas tanto a las expectativas de los pacientes como a medir los estándares de cuidado de la salud en términos de recursos disponibles. Esto incluye el personal médico y paramédico, las facilidades de tratamiento, productos terapéuticos y los costos.

Dentro de un país se pueden realizar varias auditorías comparativas entre los centros, incluyendo la demografía de los pacientes y uso de materiales terapéuticos, éstas se pueden realizar a través de recolecciones regulares de datos (anuales) por correo o fax, más que por visitas personales.

Sin embargo, la auditoría realizada a través de visitas personales da la oportunidad de hacer una evaluación amistosa, objetiva y completamente confidencial. También brinda al paciente un tiempo para dar a conocer la visión que él tiene de su tratamiento.

La auditoría sobre hemofilia debe llevarla a cabo un especialista de un área geográfica que no sea atendida por el centro. Es esencial que sea alguien entendido en el cuidado de la hemofilia debido a la naturaleza muy especializada del cuidado integral de ésta.

Las características clave de una auditoría son:

i) Recolección anual de datos para la auditoría.

a) Información Básica, Notificación de :

- Nombre
- Fecha nacimiento
- Diagnóstico
- Nivel de factor
- Centro al que concurre
- Fecha muerte

Esta información provee la demografía básica de los desórdenes sanguíneos hereditarios. Saber el número de personas con desorden severo o moderadamente severo en un país nos permite una evaluación detallada de la demanda de factor de coagulación. Saber la edad promedio de muerte nos da una comparación objetiva inmediata con relación a la población masculina no-hemofílica.

El centro coordinador pide los nombres de los pacientes a fin de evitar que se dupliquen los datos.

b) Información secundaria:

Del Centro:

- Uso anual total de productos de factor coagulante para el tratamiento de la hemofilia y desórdenes relacionados.
- Número total de pacientes atendidos en el año por hemofilia A, B o enfermedad Von Willebrand u otro desorden hemostático hereditario.

Esta información nos da el número de unidades de factor VIII y IX que se usa por paciente en cada centro, además del total acumulado de todo el país. Tales datos se pueden comparar internacionalmente.

Información acerca de los individuos que estén desarrollando inhibidores y la medida de éstos, si son de título alto o bajo (usualmente expresada en unidades Bethesda), donde esté disponible dicha información.

Tratamiento usado para pacientes con inhibidores.

Además, y dependiendo de las circunstancias locales, se pueden recolectar los datos relacionados a otras complicaciones del tratamiento, causas de muerte y portadoras de hemofilia.

c) De visitas personales:

▶ Inspección de laboratorios de coagulación:

- Capacidad para realizar tests.
- Medidas de control de calidad.
- Capacidad para realizar ensayos.

▶ Inspección de servicios clínicos:

- Equipo con experiencia en el cuidado de la hemofilia.
- Tiempos de cobertura

▶ Facilidades disponibles:

- Acceso al centro
- Tratamiento ambulatorio
- Tratamiento hospitalario
- Consejería privada
- Referencia a servicios especializados.

► **Inspección a los sistemas de mantención de fichas en uso:**

- Diagnóstico
- Árbol familiar
- Consejería genética
- Registro de sangramientos y su tratamiento
- Seguimiento (revisiones periódicas)
- Screening para inhibidores
- Screening para efectos laterales
- Vacunaciones
- Notas de pacientes internos

d) De los cuestionarios de los pacientes:

Este cuestionario puede ser enviado por correo a un número representativo (< 20) de pacientes que acuden al centro a fin de hacer una auditoría, en conjunto con un sobre pre-franqueado y una carta explicativa. Alternativamente, el auditor puede realizar el cuestionario en forma individual a pacientes y sus familias durante las visitas. Ya que el cuestionario no lleva los nombres o características de identificación, el método antiguo probablemente es el que logra obtener las respuestas más objetivas.

Todos los pacientes invitados a contestar el cuestionario deben tener hemofilia severa o moderadamente severa o la enfermedad de Von Willebrand.

❖ CUESTIONARIO A LOS PACIENTES ❖

1. ¿Viene a este Centro de Hemofilia regularmente?
2. ¿Qué tipo de producto se usa normalmente en su tratamiento?
 - Sangre entera
 - Plasma fresco
 - Plasma fresco congelado
 - Crioprecipitados
 - Concentrado de factor preparado de plasma humano
 - Concentrado de factor recombinante.
3. ¿Está Ud. En:
 - Terapia en el hogar (auto-inyección)
 - Profilaxis ? (inyecciones regulares para prevenir sangramientos)
4. Si Ud. necesita ayuda a cualquier hora. ¿Tiene fácil acceso a las siguientes personas, que están entrenadas en el cuidado de la hemofilia?
 - Hematólogo
 - Pediatra, internista o médico general
 - Cirujano ortopédico
 - Enfermera
 - Fisioterapeuta
 - Dentista
 - Consejero genético
 - Asistente Social
 - Psicólogo
5. Indique por favor qué tan satisfecho está con el cuidado brindado por su centro en cuanto a:
 - Tratamiento de sangramientos
 - Tratamiento de artritis u otros problemas
 - Respuesta a sus preguntas sobre la hemofilia y su tratamiento
 - Seguimiento (revisión clínica)
 - Cuidado de cualquier efecto lateral del tratamiento
6. ¿Qué adelantos para su tratamiento le gustaría ver en su Centro?

14. RECOMENDACIONES GENERALES

1. La hemofilia es eminentemente tratable. Los costos del tratamiento se ven compensados con los resultados obtenidos en cuanto a salud y productividad. La hemofilia no tratada puede resultar en muerte prematura, pero también en discapacidad crónica y dependencia económica y social de por vida, tanto de la familia como del Estado.
2. La educación sobre la hemofilia es una necesidad básica para las familias afectadas y sus médicos. La enfermedad y mortalidad se reducen al eliminar las intervenciones no necesarias así como tratando los sangramientos apropiadamente.
3. La terapia de reemplazo en la hemofilia no requiere necesariamente productos importados de alto costo. Sí requiere seguridad, que es una de las partes esenciales en los servicios de transfusión sanguínea. El establecimiento de un servicio de transfusión sanguínea local es una necesidad básica para cubrir las necesidades de salud generales de cualquier población.
4. El cuidado diario de la hemofilia no requiere de recursos caros. Con un entrenamiento adecuado, la mayoría del tratamiento puede ser administrado por los miembros de la familia y los paramédicos, incluyendo enfermeras y fisioterapeutas.
5. El seguimiento regular debe incluir auditorías clínicas ya que es un componente esencial del cuidado integral de la hemofilia.
6. En algunas familias la hemofilia es prevenible. La prevención depende de la detección de portadoras y la consejería. Se debería almacenar ADN de los miembros de la familia con hemofilia para análisis posteriores y uso en la detección de portadoras y diagnóstico prenatal.
7. Se puede obtener información acerca de la hemofilia a través de:

Federación Mundial de la Hemofilia,
1310 Greene Avenue, Suite 500
Montreal , Québec, Canadá H3Z 2B2.
Tel.: (514) 933 7944, Fax: (514) 933 8916
E-mail: wfh@wfh.org
Internet Web Site: <http://www.wfh.org>

17. GLOSARIO DE TERMINOS

- Concentrado:** Los concentrados son preparaciones fraccionadas, liofilizadas, de factores de coagulación individuales o grupos de factores. Proveen dosis altas, convenientes para el volumen de material, para el tratamiento rápido de los sangramientos. Su reconstitución se hace con agua estéril, y su administración es a la vena (como todos los productos sanguíneos).
- Crioprecipitado:** Fracción de sangre humana preparada al descongelar lentamente plasma fresco congelado. El crioprecipitado es rico en factor VIII, factor von Willebrand y fibrinógeno. No contiene factor IX.
- Factor VIII:** Una de una serie de proteínas coagulantes (factores) producidas en el hígado y liberadas al torrente sanguíneo. Una deficiencia o ausencia de la actividad coagulante del factor VIII da como resultado la hemofilia A.
- Factor IX:** Uno de los ingredientes de coagulación sanguínea producidos en el hígado. La deficiencia o ausencia provoca la hemofilia B. Los factores II (protrombina), VII, IX y X se conocen como "complejo protrombina", y dependen de la vitamina K para su elaboración.
- Plasma fresco congelado (PFC):** Plasma humano separado de las células sanguíneas inmediatamente después de efectuada la donación y congelado a -40°C. El PFC contiene todos los factores coagulantes, pero a bajo volumen de concentración. El PFC puede liofilizarse (plasma fresco liofilizado) y almacenarse, obviando de esa manera la necesidad de almacenarlo congelado.
- Genotipo:** Constitución genética de una persona, su información hereditaria. Por ejemplo la estructura de sus genes de factor VIII o IX.
- Hemartrosis:** Sangramiento dentro de una articulación.
- Hemofilia A:** Deficiencia de factor VIII
- Hemofilia B:** Deficiencia de factor IX (también conocida como enfermedad de Christmas)
- Centro de Cuidado Integral de la Hemofilia:** Un centro de cuidado terciario que provee un rango completo de facilidades para el diagnóstico y manejo de desórdenes sanguíneos hereditarios.
- Centro de Hemofilia:** Un centro de cuidado secundario que provee el diagnóstico y tratamiento básico de los desórdenes sanguíneos hereditarios. Los Centros

de Hemofilia deben estar directamente relacionados a un Centro de Cuidado Integral de la Hemofilia.

- Artropatía hemofílica:** Artritis crónica dolorosa que se desarrolla como resultado directo de hemartrosis tratadas inadecuadamente. Esta artritis es especialmente evidente en las principales articulaciones sinoviales (hombros, codos, cadera, rodilla, y tobillo)
- Hemostasis:** El mecanismo por el cuál se previene la hemorragia espontánea y las pérdidas de sangre excesivas de los vasos sanguíneos.
- Terapia en el hogar:** Término genérico para la auto-inyección intravenosa (o hecha por un familiar) de factores de coagulación, realizada fuera de las instalaciones del hospital. La terapia en el hogar evita ir cada día al hospital y provee tratamiento rápido a las personas con hemofilia.
- Inhibidores:** Anticuerpos contra alguno de los factores de coagulación, usualmente factor VIII. Pueden desarrollarse en pacientes no-hemofílicos (inhibidores adquiridos) y éstos requieren terapia de factor coagulante.
- Fenotipo:** Características observables de una persona, la expresión de su genotipo. Por ejemplo el nivel de factor VIII o IX en su torrente sanguíneo.
- Factor VIII porcino:** Concentrado de factor VIII preparado de plasma de cerdo. Se usa principalmente en el tratamiento de pacientes con hemofilia A con inhibidores.
- Cuidado básico de la hemofilia:** Provisión de facilidades de primeros auxilios para las personas con desórdenes sanguíneos hereditarios. Todos los hospitales que entregan cuidado básico de la hemofilia deben tener directa relación con un Centro de Cuidado Integral.
- Profilaxis:** Inyecciones periódicas de factores coagulantes a fin de prevenir sangramientos espontáneos.
- Productos recombinantes:** Concentrados hechos por ingeniería genética. Actualmente hay disponibles en el comercio concentrados recombinantes de factor VIII y se están desarrollando preparaciones recombinantes de factor IX y Von Willebrand.
- Sangramiento Espontáneo:** Sangramiento, usualmente interno, que ocurre en cualquier momento sin conocer la causa. Son el sello la hemofilia A o B severa.

Enfermedad Von Willebrand: Desorden sanguíneo hereditario que es el resultado de un defecto en el factor Von Willebrand. Este factor está muy ligado al factor VIII en la corriente sanguínea.

ANEXO 1

LA FEDERACION MUNDIAL DE HEMOFILIA

Fundada en 1963, la Federación Mundial de la Hemofilia (FMH) es una federación de organizaciones nacionales que representan más de 84 países.

Su misión general es estimular los servicios y aumentar el acceso a tratamiento para las personas con hemofilia y otros desórdenes relacionados a través de todo el mundo.

Para lograr su misión la FMH ofrece apoyo médico, psicológico, científico y técnico a través de programas y centros especializados. 23 Centros Internacionales de Entrenamiento en Hemofilia (CIEH) preparan a las personas que trabajan con hemofilia. Además, la FMH apoya programas de enlace entre centros de hemofilia y las Organizaciones Nacionales miembros de países desarrollados con países en desarrollo, asegurando de esta manera que en cualquier momento se pueden compartir las experiencias y recursos. También se están desarrollando otros programas. Incluyen servicios de apoyo para cirugías y la Operación Acceso, que ha sido diseñada para incentivar a los gobiernos a comprometerse con el cuidado de la hemofilia. Se puede obtener información actualizada acerca de éstas y otras iniciativas en:

Federación Mundial de la Hemofilia
Director Ejecutivo
1310 Greene Avenue, Suite 500
Montreal, Quebec, Canada H3Z 2B2.
Tel.: (514) 933 7944, Fax: (514) 9338916,
E-mail: wfh@wfh.org
Internet Web Site: <http://www.wfh.org>

Se pueden obtener detalles actualizados de los Centros Internacionales de Hemofilia reconocidos por la FMH en la secretaría. Al momento de esta publicación hay CIEH en las siguientes ciudades:

- Bangkok, Tailandia
- Basel, Suiza
- Buenos Aires, Argentina
- Chapel Hill, NC, USA
- Groningen, Holanda
- Helsinki, Finlandia
- Leuven, Bélgica
- Londres, Reino Unido
- Los Angeles, USA
- Malmö, Suecia
- Milán, Italia
- Nueva York, USA
- Oxford, Reino Unido
- París, Francia
- Filadelfia, USA
- Río de Janeiro, Brasil
- Rochester, MN, USA
- Sheffield, Reino Unido
- Sidney, Australia
- Tel Aviv, Israel
- Tokio, Japón
- Viena, Austria
- Worcester, MA, USA

Por favor contáctese con la Secretaría para obtener detalles de direcciones dentro de estos países.

Al momento de realizarse esta publicación las siguientes Organizaciones Nacionales de Hemofilia están relacionadas con la FMH.

AFRICA		Kuwait	(965)483-4739
Algeria	(213)(2)36-1467	Malaysia	(60)(3)292-5027
Egypt	(20)(2)625273	Nepal	(977)(1)225-344
Kenya	(254)(2)22-080	Pakistan	(92)(21)721-2786
Lebanon	(961)422-970	Palestina	(972)(7)821-400
Morocco	(212)(7)77-9349	Philippines	(63)(2)731-3060
Nigeria	(234)(22)410-432	Russia	(7)(095)212-2053
Somali Republic	(252)80040	Singapore	(65)468-1850
South Africa	(27)(21)658-5297	South Korea	(82)(2)361-5511
Sudan	(249)(121)444-675	Turkey	(90)(216)345-8631
Syria	(963)(11)232-152	Ukraine	22/22/1, Gagarina St.
Thailand	(66)(2)201-1495	EUROPA	
Trinidad & Tobago	(809)622-1829	Albania	(355)(42)3-3030
Tunisia	(216)(1)563-971	Austria	(43)(1)330-3257
Zimbabwe	(263)(4)707-801	Belgium	(32)(2)511-8062
AMERICA		Bulgaria	(359)(2)79-3004
Argentina	(54)(1)963-2046	Croatia	(385)(41)233-368
Bolivia	(591)(42)8-8112	Cyprus	(357)(2)426-301
Brasil	(55)(11)573-4814	Czech Republic	(42)(1)862-3676
Canadá	(1)(514)848-0503	Denmark	(45)(33)145-505
Chile	(56)(2)225-4448	España	(34)(1)314-6508
Colombia	(57)(1)257-3395	Estonia	(372)(74)28933
Costa Rica	(506)240-5498	Finland	(358)(0)554-100
Cuba	(53)(7)44-6412	France	(33)(1)4567-7767
El Salvador	(503)271-3376	Georgia	(788)(32)304-934
Guatemala	(502)(2)294-9701	Germany	(49)(40)672-2970
Honduras	(504)322-322	Greece	(30)(1)523-2667
Jamaica	(809)926-6171	Hungary	(36)(1)153-2765
México	(356)238-091	Iceland	(354)(1)60-1000
Nicaragua	(505)(2)68-0490	Ireland	(353)(1)677-8529
Panamá	(507)(2)274-0085	Italy	(39)(2)58-309589
Paraguay	(595)(21)274-0085	Latvia	(371)(2)529-939
Perú	(51)(14)348-4756	Lithuania	(370)(61)97-184
Rep. Dominicana	(809)685-4926	Luxembourg	(352)45-0505
Uruguay	(598)(2)235-023	Malta	(356)238-091
USA	(1)(212)219-8180	Netherlands	(31)(20)659-9021
Venezuela	(58)(2)562-2325	Norway	(47)(38)26-2368
ASIA		Poland	(48)(22)49-7538
China	(86)(22)717-273	Portugal	(351)(1)859-8491
Hong Kong	(852)710-1301	Romania	(49)(6221)768-352
India	(91)(11)646-4148	Slovaquia	(42)(885)27789
Indonesia	(62)(61)310-2227	Slovenia	(38)(61)317-719
Irán	(98)(21)641-3636	Sweden	(46)(8)84-1602
Iraq	416-8611	Switzerland	(41)(1)281-0855
Israel	(972)(3)530-2409	United Kingdom	(44)(171)928-2020
Japan	(81)(44)977-8111	Yugoslavia	Sava 39, 1100 Belgrado
Jordan	(962)(6)699-299	OCEANIA	
		Australia	(61)(3)989-95399
		New Zealand	(64)(9)302-2522

METAS DE LA FMH

Hay cinco metas dentro del plan estratégico de la FMH. La FMH existe para:

1. Incentivar y fomentar los niveles más altos de diagnóstico, cuidado integral y apoyo para las personas con hemofilia y otros desórdenes relacionados, en todos los países del mundo.
2. Ayudar a iniciar y colaborar con programas tendientes a dirigir el acceso local a los factores que es restringido a algunas áreas del cuidado integral de las personas con hemofilia y sus familias en el mundo en desarrollo.
3. Incentivar la educación y entrenamiento de quienes entregan cuidado directo así como de las personas con hemofilia, sus familias, organizaciones relacionadas y público en general, usando los medios más apropiados.
4. Promover la investigación y el desarrollo de tratamientos médicos para la hemofilia y los desórdenes relacionados, e incentivar el desarrollo de la base tecnológica para este apoyo.
5. Procurar cumplir sus metas a través de organizaciones apropiadas a nivel global, regional y nacional.

IMPLEMENTACIÓN

La planificación estratégica requiere el compromiso y entusiasmo continuo de las personas dedicadas si se quiere cumplir todos los objetivos. El desafío de la Federación Mundial es ayudar a entregar cuidado integral a todas las familias con hemofilia. Parte fundamental de este desafío es la educación y la FMH está comprometida en entregar información específica y actualizada acerca de la hemofilia a todo nivel. Ejemplos de este compromisos son las ocho siguientes iniciativas:

- Un Congreso Internacional bienal de la FMH que invita a participar a todos quienes están preocupados del cuidado integral de la hemofilia, incluyendo tanto a científicos y médicos como a trabajadores paramédicos y personas con hemofilia y sus familias.
- Una serie de talleres específicamente diseñados para ayudar a a los países en desarrollo a mejorar el cuidado de la hemofilia. Estos talleres son enfocados hacia las necesidades individuales de cada país y pueden incluir los "talleres prácticos" en técnicas de laboratorio.
- Haemophilia, la Revista Internacional Oficial de la FMH (CODEN HAEMF4 ISSN 1351-8216), la publica trimestralmente Blackwell Science Ltd, Osney Mead, Oxford, OX2 0EL, UK. Tel.: + 44 1865 206206; Fax: + 44 1865 71205. La revista contiene artículos, informes científicos originales e informes de casos relacionados a la hemofilia.

- Manual del Cuidado de la Hemofilia, publicado por Blackwell Science. El manual detalla el cuidado integral de la hemofilia, entregando información esencial sobre el tratamiento tanto a médicos como al personal paramédico.
- Una Guía Ilustrada sobre la Hemofilia, incluyendo una sección sobre infección con VIH, está diseñada para ayudar en la enseñanza a las personas acerca de la hemofilia y su tratamiento.
- "Pasaporte", es un listado internacional de los centros de hemofilia y las sociedades de hemofilia y los servicios que entregan.
- Manual para las Organizaciones Nacionales Miembro, diseñado para ayudar a las personas a implementar programas de nacionales de desarrollo.
- El Foro de Hemofilia en Internet se ha estado desarrollando a fin de proveer un resumen conciso del manejo actual y de las oportunidades de acceso a opinión experta tanto de las personas con hemofilia como de quienes son responsables de su tratamiento.

Los detalles sobre estas iniciativas educativas están disponibles en la Secretaría de la FMH.

Desde 1969, la FMH ha sido reconocida como organización no-gubernamental en cuanto a las relaciones oficiales con la OMS. La colaboración se ha dirigido al desarrollo de tecnologías clínicas y de laboratorio para los sistemas de salud basados en el cuidado básico de la salud y el mejoramiento del manejo de la hemofilia a nivel de país. Por favor vea el capítulo de referencias para tener la lista de publicaciones recientes resultantes de estas actividades en conjunto.

ANEXO 2

ALMACENAJE DE ADN

El análisis de los genes de factor VIII y IX en pacientes con hemofilia A y B respectivamente, ha estado dando grandes resultados en términos de comprender la naturaleza de esta enfermedad y la detección precisa de los portadoras y diagnóstico prenatal dentro de las familias afectadas.

A fin de realizar estos estudios, es importante en general que la muestra de sangre de la cuál se extrae el ADN se obtenga del paciente afectado. Desafortunadamente, debido a la posición actual en relación a la infección por VIH, las situaciones han variado. Cuando se desarrollan estudios a familias para detectar portadoras y poder hacer el diagnóstico prenatal, se las ha prevenido porque en algunas ocasiones el miembro afectado ha muerto y no hay muestra de sangre de la cuál extraer ADN.

La sangre para extracción de ADN, y el ADN en sí, son extremadamente estables si se almacenas bajo las condiciones correctas y se pueden usar para estudios durante muchos años. Las técnicas de análisis de genes y ADN han simplificado rápidamente los estudios sobre hemofilia, en particular si se realizan para proveer detección acusiosa de los portadoras y diagnóstico prenatal y se pueden extender cada vez más. La Federación Mundial de la Hemofilia recomienda que se tomen muestras apropiadas para extraer ADN de todos los pacientes con hemofilia A y B y se almacenen bajo condiciones apropiadas (Ver más adelante). Esto es, desafortunadamente, particularmente importante para aquellos pacientes positivos al VIH. La FMH recomienda los siguientes procedimientos:

1. Aconsejar al paciente y su familia con respecto a la necesidad de tener una muestra. Explicarle que la muestra sólo será analizada con el permiso expreso del paciente y/o su familia.
2. Recolectar más de 20 mls. de sangre citratada o heparinizada.
3. Dividir toda la sangre anticoagulada en 2 ó 3 alicuotas (usando los métodos estándar) y almacenarlas a -20°C. Almacenar muestras de ADN como tal no es esencial pero se puede realizar en los laboratorios que tengan a su disposición procedimientos de extracción.

Se espera que las muestras almacenadas de esta manera sean un material valioso para el estudio de familias en los años venideros.

