

Hemorragia masiva en el contexto de la Hemofilia
Dr. Víctor Jiménez Yuste
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dada la naturaleza de la hemofilia, una enfermedad caracterizada por una tendencia hemorrágica causada por la deficiencia congénita de los factores de la coagulación factor VIII (FVIII) en la hemofilia A y factor IX (FIX) en la hemofilia B, es evidente que el tratamiento de las hemorragias sea el sustitutivo con concentrados del factor deficitario para obtener una hemostasia adecuada (1).

Basándose en la manifestación clínica más importante de la hemofilia no sorprende que la primera aproximación terapéutica fuera la transfusión sanguínea. De este modo a inicios del siglo XIX el Dr. Samuel Lane realiza de forma exitosa una transfusión sanguínea a un paciente con hemofilia (2). Sin embargo, el desconocimiento en la compatibilidad transfusional basada en los antígenos eritrocitarios hizo que las tasas de respuestas fueran variables. En este sentido el Dr. Emile Weil comunicó oralmente en 1907 datos acerca de la eficacia del uso terapéutico de suero humano o animal en pacientes con hemofilia (3) y publicó en 1920 una revisión de su experiencia con este tipo de tratamiento (4). Lo más interesante de este trabajo era que se consideraba como el tratamiento óptimo la inyección subcutánea del suero cada 2-3 meses. A pesar de estos resultados alentadores iniciales el tratamiento con suero no fue adoptado como tratamiento de elección en los pacientes con hemofilia A. Sin embargo ha existido una permanente búsqueda de un tratamiento óptimo de la hemofilia, búsqueda que continúa aún hoy en día (5).

Quizá el mayor hito en el tratamiento de la hemofilia A llegó con el descubrimiento del crioprecipitado por la Dra. Judith Pool (6). Este descubrimiento demostró el potencial de poder obtener FVIII, abriendo las puertas al desarrollo de concentrados de FVIII de mayor pureza. Utilizando el crioprecipitado como material de inicio, diferentes tipos de cromatografías de afinidad fueron implementadas para mejorar la pureza de FVIII.

El tratamiento de la Hemofilia tal y como es hoy abordado, comienza en los años 70 con la disponibilidad de los concentrados plasmáticos de la coagulación.

En el momento actual la dosis y la frecuencia en tratamiento de la hemofilia dependerá del tipo de hemofilia, el lugar y gravedad del sangrado, el modo de tratamiento, el peso del paciente y de la existencia o no de inhibidor frente al factor deficitario.

El sangrado articular es la manifestación clínica más común de los pacientes con hemofilia grave. Sin embargo, los pacientes con coagulopatías pueden presentar complicaciones hemorrágicas masivas con mayor frecuencia que la población normal dada la coagulopatía de base.

En 2005 Martinowitz define sangrado masivo como aquel episodio hemorrágico que lleva asociadas una de las siguientes situaciones:

- Pérdida de todo el volumen de circulación sanguínea en un periodo de 24 h (más de 10 concentrados de hematíes para 70 Kg.)
- Pérdida del 50% del volumen de circulación sanguínea en un periodo de 3 h
- Sangrado > 150 ml/Kg de peso corporal
- Sangrado > 1,5 ml/Kg/min durante > 20 minutos.
-

Sin embargo, es difícil adaptarse a cualquiera de las definiciones que de forma arbitraria definen el sangrado masivo. La razón fundamental reside en una valoración retrospectiva del sangrado. Quizás definiciones más acertadas como las del British Committee for Standards in Haematology basándose también en criterios arbitrarios pero evaluables se aventuren a definir la hemorragia como masiva como aquella que conduce a un incremento en el ritmo cardiaco superior a 110 latidos por minuto y/o una presión sanguínea sistólica menor de 90 mmHg en el contexto de un paciente con sangrado. Pero obviamente presenta limitaciones en personas jóvenes capaces de tolerar una pérdida sanguínea sin grandes repercusiones a nivel sistémico y en ancianos con medicación cardiovascular.

En este contexto es importante la identificación precoz de la hemorragia, la organización de un equipo multidisciplinar capaz de afrontar una hemorragia masiva, y el conocimiento no solo de los diferentes componentes a trasfunder sino el conocer el manejo específico de las dosis de concentrados de factores de la coagulación en hemofilia.

En relación con los niveles plasmáticos necesarios para el control de los episodios hemorrágicos, el intervalo de tiempo de administración y la duración del tratamiento, dependerá de la gravedad y localización del sangrado. Las guías para el manejo de la hemofilia publicadas por la Federación Mundial de la Hemofilia (WFH) en 2012, y que actualmente están bajo revisión para su publicación en 2019, indican dos tipos de niveles de factor en plasma y duración del tratamiento en función de los recursos económicos. En la tabla 1 se reflejan las dosis y niveles en plasma en nuestro entorno. Estos niveles se fundamentan en recomendaciones de los años 90 (7), por lo que a pesar de que permanecen vigentes deben ser consideradas como meramente orientativas.

La cirugía en personas con hemofilia comporta un alto riesgo hemorrágico y es uno de las áreas que suponen un mayor reto dentro del abordaje terapéutico de la hemofilia. Sin embargo, hay que destacar que la mayoría de los procedimientos invasivos pueden ser realizados de manera segura con un adecuado tratamiento sustitutivo. Así cabe destacar que a pesar del riesgo hemorrágico los resultados desde el punto de vista hemostático son favorables. La cirugía ortopédica constituye uno de los campos en los cuales existe mayor experiencia, con resultados muy favorables en pacientes con hemofilia, aunque este éxito depende en gran medida de la colaboración entre los miembros que forman parte del equipo multidisciplinar.

El nivel óptimo plasmático y la duración del tratamiento necesario para prevenir las complicaciones hemorrágicas no ha sido establecida de forma definitiva. Hermans et al. en representación del European Hemophilia Therapy Standardisation Board (EHTSB) publicaron uno de los trabajos más exhaustivos de revisión acerca de la terapia sustitutiva en el manejo

de los procedimientos invasivos en pacientes con hemofilia (8). Las recomendaciones de cobertura hemostática de estos procedimientos, así como las de las cirugías mayores queda reflejadas en la tabla 2.

El sangrado masivo es una causa importante de morbilidad y mortalidad, que afecta hasta el 40% de los pacientes con traumatismo y el 10 % de los pacientes con cirugía cardiaca, siendo estos datos superiores en pacientes con coagulopatías congénitas.

Asimismo, algo de relevancia extrema son los métodos de laboratorio que permiten valorar el tratamiento y manejo del episodio hemorrágico. La incorporación de técnicas viscoelásticas en muchas Unidades de atención de pacientes con hemorragias críticas, ha permitido crear un cuerpo de evidencia que permite una discusión acerca de su utilidad, interpretación e implantación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1349-55.
2. Lane S. Haemorrhagic diathesis: successful transfusion of blood. *Lancet.* 1840;35(896):185-8.
3. Weil PE. A method of inducing haemostasis in haemophilia. *Lancet.* 1907;169(4363):1046.
4. Weil PE. Serum treatment of haemophilia. *Lancet.* 1920;196(5058):300-1.
5. Muczynski V, Christophe OD, Denis CV, Lenting PJ. Emerging Therapeutic Strategies in the Treatment of Hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(6):581-90.
6. Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR. High-Potency Antihemophilic Factor Concentrate Prepared from Cryoglobulin Precipitate. *Nature.* 1964;203:312.
7. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia.* 1995;1 Suppl 1:8-13.
8. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2009;15(3):639-58.
9. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19(1):e1-47.

Tabla 1. Niveles recomendados en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en hemofilia (7, 9)

Tipo de hemorragia	HEMOFILIA A		HEMOFILIA B	
	Nivel deseado (%)	Duración (días)	Nivel deseado (%)	Duración (días)
Articular	40-60	1-2, quizás más días si la respuesta no es eficaz	40-60	1-2, quizás más días si la respuesta no es eficaz
Muscular superficial sin compromiso neurovascular	40-60	2-3, quizás más días si la respuesta no es eficaz	40-60	2-3, quizás más días si la respuesta no es eficaz
Musculo ilioespsoas o muscular con compromiso neurovascular	Inicial: 80-100 Mantenimiento: 30-60	1-2 3-5, quizás más días como profilaxis de la rehabilitación	Inicial: 60-80 Mantenimiento: 30-60	1-2 3-5, quizás más días como profilaxis de la rehabilitación
Garganta y cuello	Inicial: 80-100 Mantenimiento: 50	1-7 8-14	Inicial: 60-80 Mantenimiento: 30	1-7 8-14
SNC/cabeza	Inicial: 80-100 Mantenimiento: 30-60	1-7 8-21	Inicial: 60-80 Mantenimiento: 30	1-7 8-21
Gastrointestinal	Inicial: 80-100 Mantenimiento: 30-60	7-14	Inicial: 60-80 Mantenimiento: 30	7-14
Renal	50	3-5	40	3-5
Laceración profunda	50	5-7	40	5-7

Tabla 2. Recomendaciones para el manejo de la cirugía en pacientes con hemofilia según el EHTSB(8).

<p>1. En cirugía ortopédica mayor incluyendo sinovectomía quirúrgica, los niveles perioperatorios deben ser del 80-100 %(grado B, nivel III). En el periodo postoperatorio los niveles mínimos en la primera semana deben ser al menos del 50% y por encima del 30% en el periodo postoperatorio tardío. La infusión continua es segura y efectiva y el uso de antifibrinolíticos y tromboprolaxis debe considerarse en algunos tipos de cirugía.</p>
<p>2. En caso de realización de una biopsia hepática, los niveles preoperatorios deben estar por encima del 80% y el tratamiento sustitutivo debe mantenerse al menos 3 días. El método de realización de la biopsia dependerá de la experiencia del centro.</p>
<p>3. El tratamiento sustitutivo es necesario en niños para cirugías tales como amigdalectomía, colocación de catéteres centrales o circuncisión. El nivel de factor preoperatorio debe estar por encima del 80% y el tratamiento debe ser mantenido de 7-10 días tras una amigdalectomía y al menos 3 días tras la colocación de un catéter central. Para la circuncisión, el nivel de factor previo debe de ser de 80% y el tratamiento debe continuarse al menos 3-4 días. El tratamiento asociado con antifibrinolíticos y/o adhesivos tisulares de fibrina debe ser valorados.</p>
<p>4. Para una extracción dental, el tratamiento sustitutivo con factor es recomendado con un nivel de factor mínimo del 50% (grado B, nivel IV). El tratamiento antifibrinolítico se</p>

recomienda durante 7 días. El tratamiento con adhesivos tisulares de fibrina debe ser considerado.