



Colombia Médica

ISSN: 0120-8322

colombiamedica@correounivalle.edu.co

Universidad del Valle

Colombia

Cortés Buelvas, Armando

Hemofilia: planeación quirúrgica y complicaciones del tratamiento. Parte II

Colombia Médica, vol. 30, núm. 1, 1999, pp. 43-48

Universidad del Valle

Cali, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28330107>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Hemofilia: planeación quirúrgica y complicaciones del tratamiento. Parte II

Armando Cortés Buelvas, M.D.*

RESUMEN

La terapia de las hemofilias A y B con productos derivados de plasma es hoy segura en términos de hepatitis y VIH, pero, no se puede garantizar la seguridad viral de esos productos. Los factores VIII y IX producidos por tecnología recombinante o inactivados para virus y la desmopresina se han comprobado en seguridad y efectividad y son los productos de elección para tratar estas entidades. Las personas con alteraciones congénitas de la coagulación se pueden someter a procedimientos quirúrgicos en forma segura si se realiza una planeación cuidadosa y un trabajo de equipo. Los agentes antifibrinolíticos se indican como terapia adyunta a la de reemplazo en los sangrados que se asocian con procedimientos odontológicos.

Palabras claves: Hemofilia. Factores VIII y IX. Seguridad. Efectividad.

Los pacientes hemofílicos pueden necesitar cirugías electivas y en ocasiones de emergencia. Las cirugías se deben realizar con el asesoramiento de un equipo de trabajo y consultoría que incluyen cirujano, hematólogo, anestesiólogo, un laboratorio de hematología y factores de coagulación disponibles^{1,2}. La meta es corregir de modo adecuado la deficiencia de factores antes y durante la cirugía y por un tiempo suficiente en el postoperatorio para permitir que sane la herida^{3,4}. Las recomendaciones generales incluyen: a) Descartar la presencia de inhibidores poco tiempo antes de cirugía; b) Evitar la medicación antiplaquetaria antes y después de la cirugía; c) Programar la cirugía temprano en la semana y temprano en el día para asegurar un buen acceso al laboratorio y a los consultantes; d) Asegurar el adecuado volumen de productos de reemplazo y que estén inmediatamente disponibles en el centro durante el período perioperatorio⁵.

Cirugía en pacientes con hemofilia moderada o severa. Se indica el reemplazo con concentrados de factores purificados VIII o IX antes de la operación para asegurar la hemostasia. En cirugía para

hemofilia A el volumen óptimo de factor VIII requerido para asegurar la hemostasia se calcula con base en la fórmula descrita en el primer artículo de esta serie. La vida media *in vivo* del factor se puede acortar, el nivel se debe monitorear cada pocos días y la dosis modificada debe estar de acuerdo con los resultados. Los factores VIII y IX se monitorean periódicamente durante y después de la cirugía, sobre todo antes de administrar una dosis, para evaluar sus niveles^{2,6}. Si el nivel del factor es menos de 40% en el postoperatorio, la dosis se debe aumentar o administrar el factor a un intervalo más corto. Los niveles de factor se deben monitorear por lo menos una o dos veces al día^{2,6,7}, y no deben caer por debajo de 30% como mínimo en una o dos semanas^{2,3}. Para cirugía general y ortopédica, el nivel de factor plasmático debe estar a 100% aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la cirugía (50 U de factor VIII/kg)^{2,7}. Despues el factor VIII se debe mantener a 50% por cerca de 10 a 14 días, según la extensión de la cirugía^{6,7}. El concentrado de factor VIII se debe administrar a razón de 25 unidades/kg cada 8 a 12 horas por varios días y luego cada 24 horas hasta que la

herida sane por completo y se retire la sutura. Si se formula terapia física intensa en el postoperatorio, se necesita infusión diaria de concentrados por dos a tres semanas, sobre todo antes de cada sesión de terapia.

En el caso de deficiencia del factor IX para mantener un nivel preoperatorio de 60% a 80%, se deben infundir de 60 a 80 unidades de factor y luego de 30 a 40 unidades/kg cada 12 a 24 horas por 7 a 10 días después de la operación o hasta cuando la herida sane en forma completa y se retire la sutura. Los niveles de factor IX se deben monitorear, sobre todo antes de la siguiente dosis programada, para asegurar que el nivel postoperatorio mínimo no caiga por debajo de 30%. Como alternativa la infusión continua después de un bolo de 100 unidades/kg es de 8 unidades/kg/hora⁸. Los concentrados purificados de factor IX, que son inactivos para virus⁵, reducen las complicaciones como CID y las posibilidades trombogénicas de los CCP. Por tanto, se deben usar mientras sea posible durante procedimientos quirúrgicos⁸. Los productos recombinantes pueden ofrecer una alternativa quizás más segura pero son más costosos.

Una alternativa en el postoperatorio, después del bolo inicial de los factores VIII y IX, es la infusión

* Profesor Titular, Departamento de Patología, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Director Banco de Sangre, Cruz Roja Seccional Valle.

continua a razón de 3 unidades/kg/hora para mantener el nivel en 60% y asegurar un nivel más uniforme. Esto reduce costos al limitar el número total de unidades requeridas. Los niveles se deben monitorear y hay que ajustar la dosis según el nivel del factor²⁷.

Cirugía en pacientes con hemofilia A leve. En pacientes con hemofilia A leve, se usa la desmopresina en lugar de los concentrados de factor para aumentar los niveles de factor y mantener la hemostasia en la cirugía. Con su administración el nivel del factor VIII se aumenta tres veces en promedio. Se debe realizar la prueba previa de respuesta a la desmopresina. Este se debe programar en condiciones electivas cuando el paciente no sangre. Primero se obtiene un nivel basal de factor VIII:C se infunde la desmopresina (0.3 µg/kg), y se obtiene un segundo nivel de factor VIII:C a los 45 minutos de la infusión. Si el nivel se eleva entre 80% y 100%, el enfermo está listo para una cirugía menor. Si la respuesta no es óptima, se deben dar concentrados de factor VIII.

La desmopresina se emplea endovenosa (EV), subcutánea o intranasal; sin embargo la administración EV evita la inconsistencia en la absorción en otros modos de terapia. La dosis usual es 30 minutos antes de la cirugía. La misma dosis se puede usar por vía subcutánea. Si el "spray" nasal se va a utilizar antes de la intervención, es necesario primero establecer que el paciente muestre cambios apropiados en su perfil de coagulación después de la dosis de prueba. La dosis se debe administrar 2 horas antes de la cirugía y repetir cada 12 horas si es necesario. Las dosis repetidas tienen el riesgo de taquifilaxis.

Cirugía dental. Los agentes antifibrinolíticos son efectivos en la cirugía dental. Aunque se usa

el ácido epsilonaminocaproico (AMICAR), se prefiere el ácido tranexámico. La dosis de AMICAR es 100 mg/kg cada 6 horas para niños y 4 g por vía oral cada 4 horas para adultos. Las dosis más bajas (1.5 g/m² *per os* cada 4 horas para niños y 1 g oral cada 4 horas para adultos) dan igual resultado hemostático y tienen menos efectos secundarios. La dosis estándar para ácido tranexámico es 1.5 g cada 6 horas que se debe dar durante la noche para que sea efectiva. Se debe continuar por lo menos de 5 a 7 días después del procedimiento dental. Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómito, cefalea y debilidad. Si hay que extraer dientes, se deben dar concentrados del factor VIII y mantener un nivel preoperatorio de 80% a 100%. Tan pronto como el paciente pueda ingerir líquidos se instaura la terapia antifibrinolítica y se continúa por 5 ó 10 días. No son necesarias infusiones adicionales de concentrados pero se deben dar para casos de sangrado postoperatorio significativo. Si se trata de una cirugía dental menor puede ser suficiente la terapia antifibrinolítica. Los procedimientos dentales y la circuncisión sin administrar factores de coagulación se han hecho con pegantes de fibrina tópica. El control hemostático local puede eliminar la necesidad de tratamientos más costosos derivados de productos sanguíneos en procedimientos quirúrgicos que sean mínimamente invasivos en los que se puede aplicar presión. El pegante de fibrina tópica está en investigación en hemofílicos sometidos a procedimientos dentales y puede ser útil como ayuda a la infusión de concentrados para infusión.

Los requerimientos de transfusión en el sangrado postoperatorio después de cirugía oral en hemo-

fílicos se pueden reducir de forma significativa mediante lavados bucales con ácido tranexámico, en adición al tratamiento antifibrinolítico sistémico. El lavado bucal se prepara a partir del ácido tranexámico al 10% para inyección diluido con agua estéril. También se recomienda el uso de 10 ml de solución de ácido tranexámico al 4.8% por dos minutos cuatro veces al día.

TERAPIA PROFILÁCTICA

La mayor causa de morbilidad en hemofilia severa es la artropatía hemofílica crónica, resultante de sangrados repetidos en las articulaciones. En esta hemofilia los niveles de los factores VIII o IX son menores de 0.01 U/ml; los episodios de sangrado ocurren alrededor de 30 a 35 veces por año. En todos los niños con hemofilia severa se debe iniciar profilaxis al primero o segundo año de edad. El régimen para hemofilia A severa es de 25 a 40 U de factor VIII/kg peso corporal tres veces por semana o día de por medio; para hemofilia B, de 25 a 40 U/kg dos veces por semana. El objetivo es mantener el nivel del factor por encima de 1% entre una y otra dosis. Los resultados han sido excelentes para reducir las hemorragias y la morbilidad musculoesquelética y se ha recomendado su uso en niños con hemofilia A y B severa⁸. La meta consiste en procurar convertir una hemofilia severa en leve o moderada a fin de prevenir el sangrado espontáneo y preservar la función de las articulaciones⁷. Sin embargo, se debe documentar claramente el costo beneficio y los riesgos y beneficios se deben discutir con el paciente y con su familia antes de elegir esta forma de profilaxis. Una vez iniciada se continúa indefinidamente⁸.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DE REEMPLAZO

Tratamiento de los hemofílicos con inhibidores. Alrededor de 15% a 35% de los pacientes con hemofilia A severa desarrollan anticuerpos inhibidores contra el factor VIII. En cambio, apenas de 1% a 4% de personas con hemofilia B severa desarrollan inhibidores⁹. El comienzo súbito de una falta de respuesta a la terapia de reemplazo puede indicar la presencia de un inhibidor, lo que hace el tratamiento más difícil. Esos inhibidores aparecen temprano en la vida después de relativos pocos días de exposición a la terapia con factor VIII⁸. Tanto en concentrados derivados del plasma como en los recombinantes, la incidencia difiere de acuerdo con el producto^{10,11}. Los cambios frecuentes de un tipo de concentrado a otro pueden potenciar la formación de inhibidores¹². Asimismo, se debe limitar el número de lotes. Un factor de riesgo adicional para el desarrollo de inhibidores incluye el tipo de defecto genético (grandes agotamientos, mutaciones no descubiertas, detención prematura de codones, inversiones, etc.), la historia familiar de inhibidor y, también, la raza⁸⁻¹⁰. Las pruebas para demostrar inhibidores se deben realizar de modo periódico en todos los pacientes con hemofilia y de rutina antes de toda cirugía. La concentración de inhibidores se informa en unidades Bethesda¹³; se clasifican en título bajo (<5 unidades Bethesda) o título alto (>10 unidades Bethesda). Además, los enfermos se califican como poco responsivos (la administración de factores resulta en poco o no se aumenta el inhibidor) o altamente responsivos (marcado aumento del inhibidor después de la exposición)¹⁰. La característica de un inhibidor puede cambiar con el tiempo, y los inhibidores a veces

desaparecen de modo espontáneo, sin tratamiento⁹. El manejo terapéutico de individuos con inhibidores depende de si el inhibidor tiene títulos altos o bajos y si el paciente responde bien o mal⁸⁻¹⁰.

El tratamiento de inhibidores tiene dos aspectos importantes. El primero es la terapia del sangrado y el segundo la eliminación del inhibidor.

En los individuos con título bajo de inhibidores y poco responsivos, el sangrado se puede tratar a menudo con concentrados de factores VIII o IX en la dosis usual, aumentada, o a intervalos más frecuentes, debido a que la respuesta anamnésica es mínima y se pueden mantener los niveles deseados⁸⁻¹⁰ de factores VIII o IX y permiten aun las cirugías.

En los individuos con títulos altos y muy responsivos el tratamiento de elección depende de algunas variables: la concentración del inhibidor, el grado de reactividad cruzada del inhibidor con el factor VIII porcino, la naturaleza y extensión del sangrado, la disponibilidad de productos y la experiencia del médico.

Los inhibidores del factor VIII exhiben varios grados de especificidad de especie. Casi todos los inhibidores humanos destruyen los factores VIII humanos en mayor grado que el de otras especies. Se debe confirmar por laboratorio, antes de su uso, que el inhibidor tiene poca reactividad cruzada o es menor que el factor humano. El factor porcino polielectrolítico (FPPE) es altamente purificado, tiene una incidencia más baja de efectos secundarios que los factores porcinos anteriores, y se usa en situaciones de emergencia que comprometen la vida. Los pacientes con concentraciones de inhibidores en títulos bajos o moderados (menos de 50 unidades Bethesda) por lo

general responden bien a FPPE. La dosis recomendada aun en casos de cirugía es de 50-100 U/kg, con la subsecuente dosificación determinada por monitoreo de los niveles del factor VIII^{7,8}. La dosis se puede repetir cada 8 a 12 horas tanto como se necesite para mantener la hemostasia. Alternativamente se puede usar una infusión continua de factor porcino. A pesar de que los niveles del factor VIII se deben monitorear, puede que no haya relación con la respuesta⁷. La anamnesis al factor porcino puede ocurrir entre 7 y 10 días después de la administración. Los efectos secundarios son casi siempre ligeros, raras veces trombocitopenia leve y aun severa con dosis excesiva^{4,8,9}, y anafilaxia que se puede disminuir por la administración de hidrocortisona con la primera inyección o antihistamínicos⁸. El FPPE a diferencia de los CCP permite medir los niveles del factor VIII en el receptor, modificar la dosis y nunca ha transmitido agentes infecciosos. El producto tiene aproximadamente el mismo costo por unidad que los CCP activados. Ha salvado vidas en muchas situaciones serias.

Los CCP se utilizan mucho para el tratamiento del sangrado en individuos con inhibidores que son muy responsivos⁸ y continúan siendo la primera elección para tratar el sangrado de articulaciones y tejidos blandos. Los CCP se pueden usar en pacientes con inhibidores contra los factores VIII y IX. Los llamados CCP estándar o no activados se consideran como la primera línea de tratamiento a pesar de no ser siempre efectivos y no haber trabajos convincentes¹⁴. La dosis recomendada es 75 U de factor IX/kg. Si es necesario, la dosis se puede repetir a las 6 ó 12 horas¹⁴. Sin embargo, el uso frecuente de dosis repetidas se debe evitar. Si el paciente no responde a la tercera o

cuarta dosis es improbable que las dosis adicionales sean efectivas y existe un riesgo real de infarto del miocardio y tromboembolismo^{8,10}. Los CCP activados están disponibles para uso en pacientes con inhibidores y se emplean a pesar de ser más costosos cuando los CCP fallan para controlar el sangrado; otros los prefieren en el tratamiento de primera línea para todos o ciertos pacientes con inhibidores en procedimientos quirúrgicos y para episodios de sangrado extensos o serios (la dosis recomendada es de 50 a 70 U de factor VIII/kg) cada 8 a 12 horas. La eficacia se puede juzgar sólo clínicamente, debido a que no hay acortamiento del PTT o aumento en los niveles de factor que se puedan medir. Según la opinión general, esos productos no se deben usar en cirugía. Estos CCPa al igual que los CCP cuando se emplean en dosis altas se pueden asociar con diversas complicaciones trombóticas.

En la actualidad aun se investiga la aplicación clínica del factor VII/VIIa recombinante, como otro recurso en 2% a 3% de pacientes con hemofilia B que han desarrollado inhibidores contra el factor IX, además de los inhibidores del factor VIII a la dosis de 70-90 UI/kg cada 3 a 4 horas. En general se tolera bien, y no se ha demostrado la formación de anticuerpos^{8,9}.

Hay varios protocolos para inducir la tolerancia inmune contra el factor, VIII^{8,9} con el propósito de eliminar los inhibidores y que consisten en:

a) Dosis grandes y muy frecuentes de los factores VIII y CCP durante un período de muchos meses, aun años.

b) Infusión diaria del factor VIII 50 U/kg en días alternos.

c) Factor VIII a la dosis de 25 U/kg en días alternos o dos o tres veces a la semana.

d) Adición de corticoides o gammaglobulina EV y/o inmunosupresores^{8,9}.

Todas estas conductas son costosas, requieren un buen acceso venoso, compromiso del paciente y una garantía en el suministro del factor VIII, pero pueden suprimir muchos inhibidores completamente y pueden convertir responsivos altos en bajos, con efectividad entre 60% y 80%^{9,10}. Es recomendable comenzarlas tan pronto como sea posible después de descubrir que un paciente es inhibidor y que tiene títulos altos.

El recambio plasmático y la plasmaférésis con inmunoabsorción en columna que contiene proteína A de estafilococo han mostrado efectividad temporal en la disminución rápida de los anticuerpos IgG inhibidores antes del procedimiento quirúrgico o en situaciones que comprometen la vida. También han sido efectivos en personas con inhibidores del factor IX. Los anticuerpos se pueden retirar por adsorción extracorpórea del plasma por proteína A-Sepharose en columnas. El plasma tratado es retransfundido, y los anticuerpos remanentes se pueden neutralizar por infusión de dosis aumentadas de concentrados del factor².

Infecciones. Muchos hemofílicos sufrieron la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los comienzos de la década de 1980. El SIDA es la causa principal de muerte en los hemofílicos, pues en los últimos años sobrepasa al sangrado. Casi todos los hemofílicos clásicos y cerca de la mitad de quienes padecen la enfermedad de Christmas tienen anticuerpos contra el VIH; la incidencia se correlaciona en forma directa con el empleo de concentrados de factores en derivados comerciales de grupos (*pool*s) de donantes. Los nuevos productos han eliminado virtual-

mente el riesgo de transmisión de VIH. Desde 1986 no ha habido ninguna instancia de seroconversión atribuible a estos nuevos productos⁸.

Casi 90% de los pacientes que recibieron concentrados sin tratar por los métodos de inactivación viral (como se empleaban en la década de 1980) tienen evidencia de haber sido expuestos a las hepatitis B, o C^{3,6}. Los nuevos productos han reducido de modo significativo el riesgo pero no lo eliminan¹⁵. Algunos casos de hepatitis B y C se han informado en hemofílicos a quienes se les administraron concentrados de factor inactivados para virus^{16,17}. El virus de la hepatitis A puede causar infección por su resistencia a las técnicas virucidas de la actualidad¹⁸. Las vacunas de hepatitis A y B se emplean en todos los hemofílicos que no sean seropositivos para estos virus¹. Se administran por vía IM y el riesgo de hematoma que tienen se reduce si la vacuna se da con aguja # 23 y si se mantiene presionado el sitio de la inyección por 1 a 2 minutos; usualmente no se necesita aplicar suplemento del factor¹⁹. Se ha obtenido también buena respuesta con la vacunación por vía subcutánea²⁰.

La infección por hepatitis C puede progresar a hepatitis crónica; por último, de 15% a 20% de los pacientes sufren cirrosis, enfermedad hepática terminal o carcinoma hepatocelular⁸. El empleo de interferón alfa ha sido promisorio y a menudo resulta en mejoría de la enfermedad hepática y de las enzimas hepáticas²¹. Sin embargo, los beneficios no son permanentes y la recaída puede suceder en la mayoría de los enfermos que suspenden el manejo²¹. La evaluación clínica apropiada es esencial para decidir sobre el beneficio terapéutico y cuándo se debe instituir el tratamiento²¹.

FUTURO

El transplante de hígado ha servido para curar algunos casos severos de las hemofilias A y B²². Sin embargo, como no hay disponibilidad amplia de los hígados de donantes, esta forma de terapia es poco práctica. El procedimiento se realiza en los enfermos VIH seronegativos y que necesitan transplante de hígado por una enfermedad hepática terminal.

El factor recombinante VIIa que está en investigación clínica es una nueva opción de tratamiento para hemofílicos con anticuerpos inhibidores¹¹. Las terapias actuales para esos pacientes, en quienes se asocian aumento en los riesgos de complicaciones con dosis repetidas, incluyen complejos del factor IX y complejos antiinhibidores de la coagulación, cuya efectividad es variable^{8,10,11}. Una ventaja teórica de este nuevo elemento es que activa los factores IX y X sólo en el sitio de la lesión al formar complejos con un factor tisular, y minimiza la activación de la hemostasia que puede terminar en trombosis^{10,11}. Los estudios preliminares indican su efectividad para inducir la hemostasia en una buena variedad de pacientes con inhibidores²³. Sin embargo, aun se considera la posibilidad de hipercoagulación como efecto secundario²⁴.

Con la clonación de los genes que codifican los factores VIII y IX, y su expresión en células de mamíferos, existe la posibilidad de cura parcial o definitiva de la hemofilia y la eliminación de la necesidad de la terapia de reemplazo⁸. En esta área se han logrado algunos progresos, pero la investigación adicional necesita demostrar que la terapia génica puede ser aplicable en la clínica.

SUMMARY

Hemophilia A (factor VIII deficiency) and hemophilia B (factor IX deficiency) are common congenital disorders. People with congenital bleeding disorders can safely undergo surgery if careful planning and communication are coordinated between the surgeon, hematologist, anesthesiologist, laboratory and transfusion medicine services. Knowledge of the available therapeutic products as well as an appropriate preoperative evaluation are essential. Patients with these disorders should be referred to a hemophilia treatment center for comprehensive care. Surgery should only be done if a hemophilia treatment team is available. Antifibrinolytic agents are adjuncts to replacement therapy for the control of dental and oral bleeding.

REFERENCIAS

1. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease. 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment. *Can Med Assoc J* 1995; 153: 19-25.
2. 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.
3. Goldsmith JC. Hemophilia: *Current medical management*. New York; The National Hemophilia Foundation, 1994. Pp. 4.
4. Furie B, Limentani SA, Rosenfield CG. A practical guide to the evaluation and treatment of hemophilia. *Blood* 1994; 84: 3-9.
5. Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia and related conditions inherited deficiencies of prothrombin (factor II), factor V, and factor VII to IX. In: Beutler P, Lichtman MA, Coller BS, et al. (eds) *Williams Hematology*. 5th ed. New York; McGrawHill, 1995. Pp. 1413-39.
6. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Hemophilia and von Willebrand's Disease. 2. Management. *Can Med J Assoc J* 1995; 15: 147-57.
7. Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia* 1995; 1: 2-10.
8. DiMichele DM. Inhibitors in hemophilia: A primer. *NHF Community Alert* 1995; 2: 2-6.
9. Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: Current status and management. *Am J Hematol* 1994; 47: 208-17.
10. Brettler DB. Recombinant coagulation factor products. *Haemophilia* 1995; 1: 155-58.
11. Peerlinck K, Arnout J, Gillies JG, Saint-Remy JM, Vermeylen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69: 115-18.
12. Forbes CD. Clinical aspects of the genetic disorders of coagulation. In: Ratnoff OD, Forbes CD (eds.). *Disorders of hemostasis*. 3rd ed. Philadelphia; WB Saunders, 1996. pp 138-185.
13. Rochester MI. *Anti-inhibitor coagulant complex package insert*. FEIBA VH IMMUNO. Immuno-US; Rev 12/93, Rec 10/95.
14. Fricke WA, Lamb MA. Viral safety of clotting factor concentrates. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 54-61.
15. Brackmann HH. Acute hepatitis B infection after treatment with heat-inactivated factor VIII concentrate. *Lancet* 1988; i: 967.
16. Sohopnick RI, Lindgren AC, Petrini P, Allander T. Hepatitis C virus transmission by monoclonal-purified viral attenuated factor VIII concentrate. *Lancet* 1995; 346: 645.
17. Mannucci PM. Clinical evaluation of viral safety of coagulation factor VIII and IX concentrates. *Vox Sang* 1993; 64: 197-203.
18. Evans DIK, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990; 300: 1694-95.
19. Pillay D, Pereira C, Sabin C, et al. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1993; 12: 978-83.
20. Davis GL. Interferon treatment of chronic hepatitis C. *Am J Med* 1994; 96 (suppl IA): S41-6.
21. Lerut JP, Laterre PF, Lavenne-Pardon E, et al. Liver transplantation and haemophilia A. *J Hepatol* 1995; 22: 583-85.

23. Seremetis SV. The clinical use of factor VIIa in the treatment of factor VIII inhibitor patient. *Semin Hematol* 1994; 31 (suppl 4): 53-5.
24. Jandl JH. Disorders of coagulation. In *Blood: Textbook of hematology*. 2nd. ed., Boston; Little & Brown, 1996. Pp. 1361-414.

ANEXO**Guía para el Manejo Perioperatorio**

	Producto	Volumen y frecuencia
Hemofilia A severa		
• Cirugía mayor	Concentrado F VIII	50 U/kg preoperatoria y 25 U/kg/12 h por 7 a 14 días
• Cirugía dental	Concentrado FVIII; AEAC	25-50 U/kg precirugía; 1 g/4 h VO por 5 a 7 días
Hemofilia A leve		
• Cirugía mayor	Desmopresina, si el nivel deseado 80% a 100%.	0.3 µg/kg EV; luego cada 12 h postoperatorio por 3-5 días.
• Cirugía menor	Desmopresina o concentrado FVIII, si la desmopresina no es efectiva	Una dosis antes de cirugía y seguir si es necesario
Hemofilia B severa		
• Cirugía mayor	Concentrado F-IX	60-80 U/kg preoperatorio; seguir 30-40 U/kg/24 h por 10-14 días
• Cirugía dental	Concentrado F-IX; AEAC	60-80 U/kg preoperatorio seguir AEAC 1 g/4 h postoperatorio 7 días