



# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA

## GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N°1

Setiembre 2016

**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

**SEGURO SOCIAL DE SALUD ESSALUD**

Gabriel del Castillo Mory

**Presidente Ejecutivo, EsSalud**

Miguel La Rosa Paredes

**Gerente General, EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN**

Víctor Dongo Zegarra

**Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

Patricia Pimentel Álvarez

**Asesora de la Dirección del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

Fabián Fiestas Saldarriaga

**Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Lely Solari Zerpa

**Gerente de la Dirección de Investigación en Salud**

Víctor Suarez Moreno

**Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia**

Raúl Timaná Ruiz

**Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia**

### **Grupo elaborador**

- Víctor Suárez Moreno, IETSI
- Raúl Timaná Ruiz, IETSI
- Maribel Trujillo Cerna, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Celina Herrera Cunti, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Rommel Yanac Avila, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Walter Ormeño Apaza, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Saúl Mendoza Ordoñez, Sociedad Peruana de Hematología, Lima.
- Nancy Loayza Urcia, Sociedad Peruana de Hematología, Lima.
- Carlos Delgado Silva, Hospital Dos de Mayo, MINSA
- David Díaz Robles, Hospital Dos de Mayo, MINSA
- Adrián V. Hernández, Consultor Metodológico
- Alejandro Piscoya Rivera, Consultor Metodológico

### **Revisión**

- Juan Ramón Navarro Cabrera, Presidente de la Sociedad Peruana de Hematología.

### **Conflicto de intereses**

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

### **Financiamiento**

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

### **Guía de Práctica Clínica**

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

### **Citación**

Este documento debe ser citado como: IETSI. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia. Guía en Versión Extensa. GPC N°1. Perú, Julio 2016.

### **Agradecimientos**

Sra. Rosario Torres Salas

### **Datos de contacto**

Victor Suárez Moreno. Correo electrónico: [victor.suarezm@essalud.gob.pe](mailto:victor.suarezm@essalud.gob.pe). Teléfono: +511-2656000, Anexo 2349

## Tabla de contenido

<b>I.</b>	<b>Generalidades</b> .....	<b>9</b>
-	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía .....	9
-	Conformación del Grupo Elaborador de Guías GEG .....	9
-	Siglas y acrónimos .....	11
-	Declaración de conflictos de interés .....	11
-	Antecedentes .....	12
<b>II.</b>	<b>Métodos</b> .....	<b>12</b>
-	Alcance y objetivos de la GPC .....	12
-	Ámbito asistencial .....	12
-	Formulación de las preguntas .....	12
-	Identificación de desenlaces .....	15
-	Búsqueda de la evidencia.....	15
-	Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas .	19
-	Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación.....	19
-	Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección .....	19
-	Revisión y síntesis de la evidencia identificada.....	20
-	Graduación de la evidencia .....	21
-	Formulación de las recomendaciones.....	22
-	Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	23
-	Revisión Externa .....	25
<b>III.</b>	<b>Resumen de la GPC</b> .....	<b>26</b>
-	Flujogramas de manejo del problema .....	26
-	Lista completa de recomendaciones.....	30
<b>IV.</b>	<b>Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la Evidencia</b> .....	<b>34</b>
-	Factores de riesgo y Prevención .....	34
-	Diagnóstico.....	34
-	Tratamiento y Rehabilitación .....	44
-	Seguimiento y monitoreo del paciente.....	72
<b>V.</b>	<b>Plan para la actualización de la GPC</b> .....	<b>73</b>
<b>VI.</b>	<b>Plan para evaluación y monitoreo de la GPC</b> .....	<b>73</b>
<b>VII.</b>	<b>Referencias</b> .....	<b>74</b>
<b>VIII.</b>	<b>Glosario</b> .....	<b>80</b>
<b>IX.</b>	<b>Anexos</b> .....	<b>82</b>

## Recomendaciones claves para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
<b>Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de hemofilia</b>	
La hemofilia se sospecha en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia y/o con manifestaciones hemorrágicas espontáneas o desproporcionadas: hemorragias articulares, hemorragias que no guardan relación con el grado del trauma --subdérmica, intracerebral--, hematuria, y hemorragia por extracciones dentales o trauma dentario.	Recomendación condicional a favor
Ante la sospecha, se sugiere solicitar hemograma completo con plaquetas, lámina periférica, tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Ante la presencia de TTPa prolongado se sugiere realizar la prueba de mezcla con pools de plasma normal.	Recomendación condicional a favor
Se sospecha de presencia de inhibidores en aquellos pacientes hemofílicos con hemorragia más frecuente o excesiva que no responde al tratamiento convencional y en aquellos con hemofilia B con reacción alérgica al tratamiento. El tamizaje para inhibidores se debe realizar luego del 5to día de exposición o cada 3 meses hasta el vigésimo día de exposición, luego cada 6-12 meses y obligatorio antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos.	Recomendación condicional a favor
El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. La confirmación diagnóstica de hemofilia es responsabilidad del hematólogo.	Recomendación fuerte a favor
Para confirmar la presencia y cuantificación de títulos de inhibidores recomendamos la realización del ensayo Bethesda el cual debe ser realizado en un centro con experiencia especializado en hemofilia. Valores $\geq 0.6$ unidades Bethesda por mL confirman la presencia de inhibidores de relevancia clínica.	Recomendación fuerte a favor

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
El diagnóstico de sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofilia crónica es difícil, y se sugiere hacerlo evaluando síntomas tempranos de hemartrosis y usando ecografía musculoesquelética doppler de alta resolución de energía o tipo poder.	Recomendación condicional a favor
<b>Manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato</b>	
<b>Hemorragia de sistema nervioso central:</b> Sugerimos iniciar la terapia de reemplazo inmediatamente, aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B, incluso antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se tuviera.	Recomendación condicional a favor
<b>Hemorragia Digestiva:</b> El manejo de las hemorragias digestivas es similar a personas sin hemofilia. Sin embargo, sugerimos instaurar antes de cualquier procedimiento diagnóstico o de traslado a centro de mayor complejidad el inicio de la terapia de reemplazo y coadyuvante aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B.	Recomendación condicional a favor
<b>Hemorragias de Garganta, Cuello, Piso de la boca, Mucosa oral, Lengua y Amígdalas:</b> Sugerimos elevar inmediatamente el nivel de factor del paciente, manteniendo los niveles de factor hasta que desaparezcan los síntomas aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B.	Recomendación condicional a favor
En las hemorragias que ponen en riesgo la vida en pacientes con hemofilia A e inhibidores bajos respondedores y altos respondedores con títulos <5 UB sugerimos usar como primera alternativa dosis altas de Factor VIII; en los pacientes con hemofilia B sugerimos utilizar dosis altas de Factor IX siempre y cuando no hayan presentado reacción alérgica previa.	Recomendación condicional a favor

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
<p>Sugerimos la terapia by-pass con concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA) como primera elección en altos respondedores con título alto de inhibidores a dosis de 75-100 U/Kg cada 8-12h (sin sobrepasar los 200 U/Kg/día) y como segunda opción en bajos o altos respondedores con título bajo que no respondan a dosis altas de factor VIII o IX. En caso de no respuesta a CCPA o reacción alérgica a factor IX, sugerimos usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis inicial de 120-270 µg/Kg.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p><b>Manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que NO conlleven riesgo vital inmediato</b></p>	
<p>En la hemartrosis aguda inicial y en la hemorragia muscular superficial (exceptuando el músculo iliopsoas) se sugiere aumentar el factor deficitario en 40% a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 40 a 60 UI/kg/dosis en hemofilia B).</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p>En el tratamiento inicial de la hemorragia muscular del iliopsoas o muscular con compromiso neurovascular se sugiere aumentar el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y en 60%-80% (60 a 90 UI/kg/dosis) en hemofilia B. En la fase de mantenimiento el factor deficitario se debe incrementar en 30%-60% (15-30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30-60 UI/kg/dosis en hemofilia B).</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p>En la hematuria se sugiere iniciar con hidratación y reposo, y si no cede, se sugiere aumentar el factor deficitario en 50% (25 UI/kg/dosis) en hemofilia A, y en 40% (40 UI/kg/dosis) en hemofilia B.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p>En pacientes hemofílicos altos respondedores con título alto de inhibidores y con hemartrosis o sangrado muscular el tratamiento se sugiere hacerlo con el concentrado del complejo protrombinico activado (CCPA) a dosis de 75-100 IU/kg bolo único; esta dosis es segunda opción en pacientes bajos o altos respondedores con título bajo de inhibidores que no respondan a dosis altas de factor VIII o IX. Alternativamente se sugiere usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis de 270 ug/kg dosis única o 90 ug/kg 2-3 dosis c/2-3h en aquellos que no responden a CCPA o en pacientes con hemofilia B que sean alérgicos al factor IX. Se sugiere hacer una reevaluación clínica a las 24 horas.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p><b>Profilaxis en pacientes hemofílicos (A y B) para prevenir daño articular</b></p>	

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
<p>Sugerimos realizar profilaxis con protocolo Malmö (25-40 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) o Utrecht (15-30 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) en forma domiciliaria, ya que este es ampliamente aceptado por el paciente, mejora su calidad de vida y permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular. En casos de problemas de acceso venoso en niños pequeños, se sugiere el protocolo individualizado y escalonado Canadiense (50 UI/kg/día una vez a la semana inicialmente en hemofilia A).</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p>Una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores, y mejora el pronóstico de la artropatía. Se recomienda que todos los pacientes con actividad del factor plasmático &lt;2%, edad menor de 3 años y máximo una hemartrosis, se integren a profilaxis primaria.</p>	<p>Recomendación fuerte a favor</p>
<p>Se sugiere mantener la profilaxis primaria por lo menos hasta los 20 años de edad.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p>A pacientes con hemofilia severa que no cumplen criterios para iniciar profilaxis primaria, que presenten hemartrosis a repetición, daño articular o hemorragias graves se sugiere incluirlos en profilaxis secundaria, independientemente de la edad hasta los 20 años.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p><b>Manejo de la hemofilia en niños y adultos en cirugía mayor y menor</b></p>	
<p>Sugerimos realizar cirugías mayores y menores en un centro de referencia para tratamiento de reemplazo del factor del paciente que padece de hemofilia por ser éstas de alto riesgo.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p>Sugerimos realizar estudio de inhibidores previo a cualquier cirugía y monitorización del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p>Aunque la evidencia es limitada, sugerimos dar tratamiento en los pacientes con inhibidores en la mayoría de casos con CCPA; administrar rFVIIa si no hay respuesta a CCPA o si es hemofilia B con respuesta alérgica al factor IX. Se sugiere empezar inmediatamente antes de cirugía menor o mayor.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA  
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA**

**VERSIÓN EN EXTENSO**

**I. Generalidades**

• **Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía**

La Hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito, poco común, complejo de diagnosticar y tratar. Esta enfermedad está vinculada al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (hemofilia A) o del factor IX (FIX) (hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación (1).

La consecuencia principal de esta enfermedad es la discapacidad, y con ello el deterioro progresivo de la calidad de vida a una edad muy temprana, con limitación de posibilidades laborales y productivas. El abordaje integral de esta enfermedad permite mejorar la calidad de vida y la inclusión social y productiva de los ciudadanos.

La hemofilia requiere un manejo interdisciplinario y complejo, y los costos del diagnóstico y tratamiento de la hemofilia son altos. El Sistema de Salud Público Peruano (EsSalud, Ministerio de Salud, Fuerzas Armadas y Policiales) apunta a ser más eficiente en el uso de sus recursos. Por lo tanto utiliza criterios de eficacia, seguridad y costo de oportunidad para el manejo de hemofilia, con la finalidad de entregar prestaciones de salud de calidad y basadas en la mejor evidencia disponible.

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud planteó por lo tanto la realización de una guía de práctica clínica (GPC) peruana para el manejo de hemofilia.

• **Conformación del Grupo Elaborador de Guías (GEG)**

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Hemofilia. (**Anexo 1**)

El GEG quedó conformado por los siguientes miembros:

**Tabla N° 1: Conformación de Grupo Elaborador de Guías**

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>	<b>Profesión/Cargo</b>	<b>Conformación del GEG</b>
Víctor Suárez Moreno	IETSI, EsSalud	Médico Gerente IETSI	Líder del grupo elaborador
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud	Médico Gestor en Salud	Coordinador del grupo elaborador
Maribel Trujillo Cerna	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Celina Herrera Cunti	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Rommel Yanac Avila	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Walter Ormeño Apaza	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Médico Auditor	Experto Clínico
Saúl Mendoza Ordoñez	Sociedad Peruana de Hematología, Lima	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Nancy Loayza Urcia	Sociedad Peruana de Hematología, Lima	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Carlos Delgado Silva	Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA	Médico Hematólogo	Experto Clínico
David Díaz Robles	Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Adrián V. Hernández	Consultor IETSI, EsSalud	Médico Epidemiólogo Clínico	Experto Metodólogo
Alejandro Piscocya Rivera	Consultor IETSI, EsSalud	Médico Gastroenterólogo	Experto Metodólogo

Los roles en el GEG son los siguientes:

**Tabla N° 2: Roles de los miembros del Grupo Elaborador de Guías**

<b>Nombre</b>	<b>Rol en el GEG</b>
Víctor Suárez Moreno	Planificación del desarrollo de la guía, colaboró en la formulación de recomendaciones, Evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y colaboró en la Redacción del Borrador de GPC
Raúl Timaná Ruiz	
Maribel Trujillo Cerna	Formulación de preguntas clínicas de la GPC, Formulación de recomendaciones y
Celina Herrera Cunti	

<b>Nombre</b>	<b>Rol en el GEG</b>
Rommel Yanac Avila	Evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y colaboró en la Redacción del Borrador de GPC
Walter Ormeño Apaza	
Saúl Mendoza Ordoñez	
Nancy Loayza Urcia	
Carlos Delgado Silva	
David Díaz Robles	
Adrián V. Hernández	Búsqueda y Evaluación de las GPC existentes, Actualización de la búsqueda y elaboración de nueva estrategia de búsqueda por pregunta Clínica, colaboró en la Formulación de recomendaciones, colaboró en la Evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y Redactó el Borrador de GPC
Alejandro Piscocoya Rivera	

- **Siglas y acrónimos**

- **ACP** – American College of Physicians
- **AGREE** - Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Valoración de Guías para Investigación y Evaluación)
- **EMBASE** - Excerpta Medica dataBASE
- **GEG** – Grupo Elaborador de la GPC.
- **GIN** – Guidelines International Network (Red de Guías Internacionales)
- **GRADE**- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones)
- **GPC** - Guía de Práctica Clínica
- **IETSI**- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
- **MINSA** – Ministerio de Salud del Perú
- **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Excelencia en Salud del Reino Unido)
- **PICO** – Population, Intervention, Comparator, Outcome (Población, Intervención, Comparador, Desenlace)
- **PUBMED** – Public Library of Medicine (Biblioteca Pública de Medicina de EEUU)
- **RCT** – Ensayo controlado aleatorizado
- **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Red de Guías entre Colegios Escoceses)

- **Declaración de conflictos de interés**

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés que consta en el **Anexo 2**.

- **Antecedentes**

En el Perú se cuenta con una guía de práctica clínica de tratamiento de hemorragias en hemofilia del Hospital 2 de Mayo, MINSA, que fue publicada el 2010 (2). EsSalud ha realizado diversos esfuerzos por realizar una guía de práctica clínica de hemofilia; sin embargo, no existe ninguna guía aprobada de manera oficial. El 2015 se publicó el Documento técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica clínica del MINSA (3) que establece una nueva forma para elaborar, adaptar o adoptar una guía. Por ello se hace necesario contar con una nueva guía que cumpla los criterios actuales de rigor metodológico y de calidad.

## II. **Métodos**

- **Alcance y objetivos de la GPC**

La presente guía es aplicable a los pacientes con hemofilia A y B, ya sean adultos o niños, quedando excluidas todas aquellas coagulopatías congénitas o adquiridas, distintas a hemofilia.

La guía se refiere a todo el ciclo de la enfermedad, y aborda principalmente el diagnóstico, tratamiento farmacológico, y prevención de complicaciones.

Los objetivos de la guía son:

- Contribuir a mejorar la sobrevida, capacidad funcional, y calidad de vida de la persona con hemofilia.
- Optimizar el manejo integral de la persona con hemofilia mediante recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y adecuada al contexto nacional.

- **Ámbito asistencial**

La guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes hemofílicos, incluyendo médicos de atención primaria, hematólogos, internistas, pediatras, cirujanos, traumatólogos, emergencistas, intensivistas y odontólogos en todos los niveles de atención de los servicios de salud.

- **Formulación de las preguntas**

Se elaboraron preguntas PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace) conjuntamente con los expertos clínicos. Se definió elaborar de 8 a 10 preguntas PICO enfocadas en el diagnóstico y tratamiento de hemofilia A y B en niños y adultos, con o sin inhibidores.

El GEG desarrolló 8 preguntas clínicas:

**Tabla N° 3: Preguntas Clínicas para la Guía**

N°	Preguntas
<b>Pregunta 1</b>	¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar de hemofilia?
<b>Pregunta 2</b>	¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia?
<b>Pregunta 3</b>	¿Cómo se diagnostica sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofílica crónica?
<b>Pregunta 4</b>	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?
<b>Pregunta 5</b>	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que NO conllevan a riesgo vital inmediato?
<b>Pregunta 6</b>	¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?
<b>Pregunta 7</b>	¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos?
<b>Pregunta 8</b>	¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y menor?

Una vez elaborada la lista de preguntas, se procedió a colocarlas en el formato PICO de la siguiente manera:

**Tabla N° 4: Preguntas en Formato PICO**

<b>Diagnóstico</b>		
<b>Pregunta 1</b>	<b>¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar hemofilia?</b>	
Paciente/Problema	Intervención/ Comparación	Desenlaces
Persona con sospecha de hemofilia	Criterios Clínicos - Métodos Diagnósticos	Sensibilidad/ Especificidad/ Valores predictivos/ coeficientes de probabilidad
<b>Pregunta 2</b>		
<b>¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia, incluir severidad?</b>		
Paciente/Problema	Intervención/ Comparación	Desenlaces
Persona con sospecha de hemofilia	Criterios Clínicos - Métodos Diagnósticos - Severidad	Sensibilidad/ Especificidad/ Valores predictivos/ coeficientes de probabilidad

<b>Pregunta 3</b>	<b>¿Cómo diagnosticar sangrado articular agudo en un paciente con artropatía crónica?</b>	
<b>Paciente/Problema</b>	<b>Intervención/ Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>
Persona con hemofilia con dolor articular	Criterios Clínicos - Métodos Diagnósticos	Sensibilidad/ Especificidad/Valores predictivos/coeficientes de probabilidad

<b>Tratamiento</b>		
<b>Pregunta 4</b>	<b>¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?</b>	
<b>Paciente/Problema</b>	<b>Intervención/ Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>
Persona con diagnóstico de hemofilia con hemorragia grave con o sin inhibidores	Tratamiento farmacológico a demanda	Frecuencia de sangrados - Tasa de sangrados - Eventos adversos - Calidad de vida

<b>Pregunta 5</b>	<b>¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que no conlleven a riesgo vital inmediato?</b>	
<b>Paciente/Problema</b>	<b>Intervención/ Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>
Persona con diagnóstico de hemofilia con hemorragia con o sin inhibidores	Tratamiento farmacológico a demanda	Frecuencia de sangrados - Tasa de sangrados - Eventos adversos - Calidad de vida

<b>Prevención de Complicaciones</b>		
<b>Pregunta 6</b>	<b>¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?</b>	
<b>Paciente/Problema</b>	<b>Intervención/ Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>
Persona con diagnóstico de hemofilia con o sin inhibidores	Tratamiento farmacológico con profilaxis	Frecuencia de daño articular - Tasa de sangrado articular - Calidad de vida

<b>Pregunta 7</b>	<b>¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?</b>	
<b>Paciente/Problema</b>	<b>Intervención/ Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>
Persona con diagnóstico de hemofilia con o sin inhibidores	Tratamiento farmacológico	Frecuencia de sangrados - Tasa de sangrados - Eventos adversos - Calidad de vida

Pregunta 8	¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y tratamiento dental?	
Paciente/Problema	Intervención/ Comparación	Desenlaces
Persona con diagnóstico de hemofilia con o sin inhibidores en preoperatorio para cirugía mayor o tratamiento dental	Tratamiento farmacológico	Frecuencia de sangrados - Tasa de sangrados - Eventos adversos - Calidad de vida

- **Identificación de desenlaces**

Los desenlaces se establecieron de acuerdo a la revisión de la literatura y con la opinión de los expertos clínicos. Para las preguntas de diagnóstico se utilizaron desenlaces estándar: sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de sensibilidad; para los tratamientos y la profilaxis se utilizaron frecuencia de sangrado, tasa de sangrado, eventos adversos y calidad de vida.

- **Búsqueda de Evidencia**

***Búsqueda de Guías de Práctica Clínica***

Para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de la guía; se utilizaron los términos “hemophilia/haemophilia” en los siguientes buscadores de Guías de Práctica Clínica:

- Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Clinical Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health Care Excellence (NICE)

Como segundo paso se hicieron búsquedas en Google y Google Scholar con los términos “hemofilia” y “guías de práctica clínica”. Como tercer paso se realizaron búsquedas usando los mismos términos en las páginas de la Guidelines International Network (GIN), Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP), Pubmed-medline, EMBASE, Scopus, the Web of Science y la biblioteca Cochrane. Finalmente, como cuarto paso los expertos clínicos del grupo fueron consultados acerca de GPC no publicadas.

Encontramos dos GPC de hemofilia en el primer paso: La Italiana 2011 (7), y la de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) 2012 (1). El segundo paso identificó 7 GPC de Hemofilia: Perú 2010 (2), México Adultos (8), Argentina 2011 (9), España 2012 (10), México Niños 2012 (11), Chile 2013 (12), y Colombia 2015 (13). El tercer paso identificó 4 guías adicionales: Australia

2006 (14), UK 2008 (15), y UK 2010 (16). Finalmente, el cuarto paso identificó una guía más: Brasil 2006 (17). Fueron en total 13 guías: 10 guías del periodo 2010 a 2015, y 3 guías de antes del 2010.

***Evaluación preliminar de las Guías de Práctica Clínica***

La rigurosidad de las GPC fue muy heterogénea. Las guías de Chile 2013, Colombia 2015 y las dos guías Mexicanas de Niños 2012 y Adultos 2010 cumplieron con la mayoría de los criterios de rigurosidad tales como búsqueda de información en múltiples bases de datos, replicabilidad de búsqueda de evidencia primaria, descripción del proceso de desarrollo de la guía, información de conformación de grupo de autores, y recomendaciones basadas en la evidencia encontrada.

Solo las 10 GPC publicadas desde el 2010 fueron escogidas en la evaluación preliminar, tal como aconseja de Documento Técnico del MINSa 2015 (3). Todas las 10 GPC se enfocaban en la población objetivo (niños y adultos) y en hemofilia. Las guías mexicanas abordaban la población por separado (una guía de niños y otra de adultos).

Tabla N° 5: Guías de Práctica Clínica preseleccionadas

Nombre	Fecha	País	Institución	Población	Enfoque
Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy	2014	Italia	Italian Association of Haemophilia Centres (AICE)	Pacientes adultos y niños con Hemofilia A y B, y desarrollo de inhibidores	Acciones de tratamiento y prevención de complicaciones
Guía Clínica AUGE, Hemofilia.	2013	Chile	Ministerio de Salud	Pacientes adultos y niños con Hemofilia A y B, y desarrollo de inhibidores	Acciones de diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones
Guidelines for the management of Hemophilia	2012	Canadá	Federación Mundial de Hemofilia	Pacientes adultos y niños con Hemofilia A y B, y desarrollo de inhibidores	Acciones de diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones
Hemofilia, Guía Terapéutica	2012	España	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad	Pacientes adultos y niños con Hemofilia A y B, y desarrollo de inhibidores	Acciones de tratamiento y prevención de complicaciones
Guía de Tratamiento de la Hemofilia; Consenso de Médicos especialistas en Hemofilia de la República Argentina	2011	Argentina	Fundación de la Hemofilia	Pacientes adultos y niños con Hemofilia A y B, y desarrollo de inhibidores	Acciones de tratamiento y prevención de complicaciones

<b>Nombre</b>	<b>Fecha</b>	<b>País</b>	<b>Institución</b>	<b>Población</b>	<b>Enfoque</b>
Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en Adulto	2010	México	CENETEC	Pacientes adultos con Hemofilia A y B, y desarrollo de inhibidores (solo diagnóstico)	Acciones de diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones
Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en Niños	2012	México	CENETEC	Pacientes niños con Hemofilia A y B, y desarrollo de inhibidores (solo diagnóstico)	Acciones de diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones
Guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A	2012	UK	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization	Pacientes adultos y niños con Hemofilia A severa sin inhibidores	Acciones de prevención de complicaciones
Guías de Práctica Clínica: Hemorragias en Hemofilia	2010	Perú	Hospital Dos de Mayo, MINSA	Pacientes con hemofilia A y B, sin inhibidores	Acciones de tratamiento de hemorragias.
Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores	2015	Colombia	Ministerio de Salud y Protección Social	Pacientes adultos y niños con Hemofilia A severa sin inhibidores	Acciones de prevención de complicaciones

- **Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas**

Los dos consultores procedieron a evaluar las GPC escogidas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). Posteriormente, ambos consultores discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos en cada GPC para llegar a un consenso y un tercer investigador participó cuando no hubo acuerdo.

Solo aquellas GPC con puntaje aprobatorio (puntaje promedio mayor de 60% según el AGREE II) fueron incluidas en el proceso de adaptación. Para ello se considerará que debe cumplir las siguientes dos condiciones:

- La puntuación de la calidad sea mayor del 60% en el dominio 1 alcance y objetivos según el Instrumento AGREE II.
- La puntuación de la calidad sea mayor del 60% en el dominio 3 rigor metodológico según el Instrumento AGREE II.

Luego de la discusión final entre los revisores, se calcularon los promedios de los dominios AGREE-II de cada guía según lo descrito en la normativa del MINSa y se obtuvo como resultado final que una (01) guía alcanzó más del 60% en los dominios 1 alcance y objetivos y 3 rigor metodológico: Chile 2013. Las guías de práctica clínica de hemofilia que cumplen los estándares de calidad suficientes de acuerdo a AGREE-II es la de Chile 2013 (**Anexo 3**).

- **Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación**

Los consultores construyeron la matriz general Pregunta-Recomendación teniendo en cuenta las preguntas clínicas establecidas y las guías de práctica clínica identificadas. En un archivo electrónico Excel se presentan en las filas las preguntas establecidas y en las columnas las guías identificadas (**Anexo 4**).

- **Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección**

***Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta***

Luego de la selección de guía o guías de calidad suficiente, se procedió a la evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta. Aquellas preguntas cuyas estrategias de búsqueda fueron juzgadas adecuadas o insuficientes de acuerdo al Anexo 12 de la Guía de GPC del MINSa 2015 (3), fueron escogidas para la actualización de la evidencia. Esta evaluación incluyó información de: planteamiento de la pregunta según estructura PICO, términos de búsqueda, idiomas incluidos, revisión por pares y de manera independiente, y bases de datos utilizadas. Para la actualización de la evidencia se usaron los buscadores Pubmed, EMBASE y biblioteca Cochrane hasta 3 años antes la publicación de la guía escogida para la adaptación; la selección de estudios y extracción de información fueron hechos por dos investigadores en forma independiente. Aquellas preguntas que no fueron contestadas en guías previas se consideraron como preguntas nuevas y se procedió a hacer una revisión sistemática formal.

- **Revisión y síntesis de la evidencia identificada**

***Actualización de la búsqueda por pregunta***

La actualización de las búsquedas se realizó para las preguntas 1, 2, 4, 5, 6, 7 y 8 pues presentaron estrategias de búsqueda insuficientes en nuestra evaluación (**Anexo 5**). Las estrategias de búsqueda por pregunta están disponibles en el **Anexo 6**.

El número inicial de referencias halladas por pregunta fueron: P1: 2484; P2: 417; P4: 373; P5: 1493; P6: 188; P7: 39; P8: 159. Luego de la selección de referencias en forma independiente por dos revisores, y luego de evaluar las discrepancias los números finales para evaluación en texto completo fueron: P1: 16; P2: 6; P4: 4; P5: 14; P6: 51; P7: 1; P8: 28 (total 120 referencias). Luego de la evaluación independiente de textos completos, los números de referencias finales incluidas en la actualización fueron: P1: 11; P2: 5; P4: 4; P5: 11; P6: 43; P7: 0; P8: 22 (total 96 referencias) (**Anexo 7**). Hubo un estudio de la pregunta 2 y cinco estudios de la pregunta 6 a los cuales no tuvimos acceso en texto completo. Intentamos varias fuentes y al no tenerlos, los excluimos de la actualización de la búsqueda.

La pregunta 3 necesitó la confección de una estrategia de búsqueda y seguir el proceso formal de revisión sistemática. Esta pregunta no estuvo disponible en ninguna GPC que revisamos. Se procedió por lo tanto a hacer una revisión sistemática en Pubmed, Embase, y la biblioteca Cochrane. La selección de estudios, extracción de información y evaluación de riesgo de sesgo fue realizada independientemente por dos investigadores. Se encontraron 2567 resúmenes potenciales. Luego del tamizaje inicial se escogieron 23 artículos para evaluación en texto completo. Finalmente se escogieron 14 estudios con información potencial (9 estudios transversales, 4 revisiones narrativas, y 1 estudio de cohorte). Las características de los 14 estudios, así como las estrategias de búsqueda y flujo de selección de estudios están disponibles en el **Anexo 6**.

***Evaluación de la calidad de la evidencia***

Seguimos la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la evaluación de la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia de la información de los RCTs se basa en 5 puntos: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia de no directa, imprecisión y sesgo de publicación (18). Se asume que un RCT tiene una calidad de evidencia alta y que disminuye por cada punto inadecuado a intermedia, baja o muy baja. Los estudios observacionales son de baja calidad y solo pueden aumentar si es que presentan dos características: si los efectos son grandes y si se observa una clara relación dosis respuesta.

Los RCTs y revisiones sistemáticas fueron evaluados para riesgo de sesgo usando las herramientas riesgo de sesgo de Cochrane (4) y AMSTAR (5), respectivamente. La herramienta Cochrane evalúa los siguientes criterios: 1. Generación de secuencia de aleatorización, 2. Ocultamiento de la asignación, 3. Cegamiento de participantes, personal y evaluadores de desenlaces, 4. Datos de desenlaces incompletos, 5. Reporte selectivo de desenlaces, y 6. Otras

fuentes de sesgo. La herramienta AMSTAR evalúa 11 preguntas relacionadas a: 1. Diseño a priori, 2. Selección de estudios y extracción de información en forma independiente por al menos dos revisores, 3. Búsqueda amplia de literatura, 4. Búsqueda de literatura gris (no publicada, idiomas diferentes del inglés), 5. Provisión de lista de estudios incluidos y excluidos, 6. Presentación de las características de los estudios, 7. Evaluación de calidad de los estudios incluidos, 8. Uso adecuado de la calidad de estudios, 9. Los métodos para combinar los efectos fueron correctos, 10. Evaluación de sesgo de publicación, 11. Declaración de conflicto de intereses.

### ***Evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de recomendaciones***

Finalmente evaluamos la guía o guías escogidas para aceptabilidad y aplicabilidad de sus recomendaciones siguiendo el Anexo 13 del Documento Técnico Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del MINSA (3). Este anexo 13 es el correspondiente a la Herramienta 15 del Instrumento ADAPTE 2009 (6).

Los resultados de la evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones de la guía Chile 2013 están disponibles en el **Anexo 8**. En las 7 preguntas de la guía Chile 2013 que aparecen en la GPC de Hemofilia Perú 2016 (preguntas 1, 2, 4, 5, 6, 7, y 8), las recomendaciones fueron aceptables y aplicables para la mayoría de ítems. Sin embargo, las recomendaciones fueron dudosas para la mayoría de las 7 preguntas para el ítem de aceptabilidad: el beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible. Las recomendaciones fueron dudas para dos ítems de aplicabilidad: a. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso; y b. No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación.

- **Graduación de la evidencia**

Tal como se aprecia en el **Anexo 6**, la actualización de la evidencia por pregunta encontró una gran mayoría de los estudios tipo series de casos, estudios trasversales y revisiones narrativas. Además, debido a que los pocos ensayos controlados aleatorizados tuvieron diferentes intervenciones, controles y desenlaces, no pudimos confeccionar las tablas GRADE de resumen de calidad de evidencia. En cambio, presentamos las tablas de características de los estudios escogidos en la actualización en detalle en el **Anexo 4**. El riesgo de sesgo para los dos RCTs y tres revisiones sistemáticas encontradas con información suficiente para ser evaluadas se detalla en el **Anexo 9**.

Para la pregunta 3, y similar a la actualización de la búsqueda de las demás preguntas, la mayoría de estudios fueron trasversales o revisiones narrativas y por lo tanto no pudimos confeccionar la tabla GRADE de resumen de calidad de la evidencia. Las características de los estudios incluidos aparecen en el **Anexo 4**.

- **Formulación de las recomendaciones**

Las recomendaciones se formularon en base a las recomendaciones de las guías que contestaron cada pregunta. Luego fueron evaluadas en reuniones sucesivas por el GEG y modificadas de acuerdo a sus opiniones y a la evidencia proporcionada. Se adicionaron artículos de acuerdo a las diferentes opiniones vertidas y se modificaron cuando hubo evidencia suficiente disponible.

De acuerdo a la metodología GRADE las recomendaciones de las GPC se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costes y uso de recursos, y valores y preferencias de los pacientes (18).

La fuerza de la recomendación es el grado en el que se puede confiar que aplicando una recomendación los efectos positivos serán mayores de los negativos; la recomendación es de dos tipos: fuerte y débil (o condicional). Una recomendación es fuerte cuando los efectos deseables de una intervención son claramente mayores que los indeseables o viceversa; una recomendación es condicional cuando el balance entre beneficios y riesgos es incierto. Adicionalmente se sugiere agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra (19).

**Tabla N° 6: Significado de recomendaciones según GRADE**

<b>Fuerza y dirección de la recomendación</b>	<b>Significado</b>
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

- **Validación de la Guía de Práctica Clínica**

**Validación con expertos**

La metodología utilizada para este propósito fue en primer lugar exponer los objetivos y alcances de la guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la guía.

Los asistentes a la reunión de validación de expertos fue la siguiente:

**Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación con expertos**

Nombre	Institución
Víctor Suárez Moreno	IETSI EsSalud
Raúl Timaná Ruiz	IETSI EsSalud
Maribel Trujillo Cerna	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud
Celina Herrera	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud
Walter Ormeño Apaza	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud
Saúl Mendoza Ordoñez	Sociedad Peruana de Hematología
Nancy Elena Loayza Urcia	Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA
Adriana Bustinza Alvarez	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud
Renee Eyzaguirre Zapata	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud
María Inés Huapaya Paricoto	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud
Cecilia Arteta Altamirano	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud

**Validación con tomadores de decisiones**

La metodología utilizada para este propósito fue en primer lugar exponer los objetivos y alcances de la guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos las cuales fueron respondidas por el grupo expositor, se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad. En tercer lugar se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la guía.

Los asistentes a la reunión de validación con decisores fue la siguiente:

**Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de validación con decisores**

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>
Víctor Suárez Moreno	IETSI EsSalud
Raúl Timaná Ruiz	IETSI EsSalud
Saúl Mendoza Ordoñez	Sociedad Peruana de Hematología
Jorge Ferrándiz Salazar	Dirección de Intervenciones de Salud Individual - Dirección General de Prestaciones en Salud MINSA
Marilin Barragan Pacheco	Fondo Intangible Intangible Solidario de Salud FISSAL
Cynthia Chavez Guerra	Gerencia de Gestión de Seguros - Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas EsSalud
Mónica Briceño Aliaga	Gerencia de Auditoría de Seguros y Verificación - Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas EsSalud

**Validación con pacientes**

La metodología utilizada para este propósito fue en primer lugar exponer los objetivos y alcances de la guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la guía.

Los asistentes a la reunión de validación con pacientes fue la siguiente:

**Tabla N° 9: Asistentes a la reunión de validación con pacientes**

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>
Víctor Suárez Moreno	IETSI EsSalud
Raúl Timaná Ruiz	IETSI EsSalud
Saúl Mendoza Ordoñez	Sociedad Peruana de Hematología
Celina Herrera	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud
Carmen Castro Abad	Presidenta - Asociación Peruana de Hemofilia
Erna Vega Lopez	Paciente - Asociación Peruana de Hemofilia
Lucio De la Cruz Obregón	Paciente - Asociación Peruana de Hemofilia

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>
Feliz Alvarez Alvarez	Paciente - Asociación Peruana de Hemofilia
Francisco Romero Peña	Paciente - Asociación Peruana de Hemofilia
Isabel Huarachi Jarra	Madre de Paciente - Asociación Peruana de Hemofilia

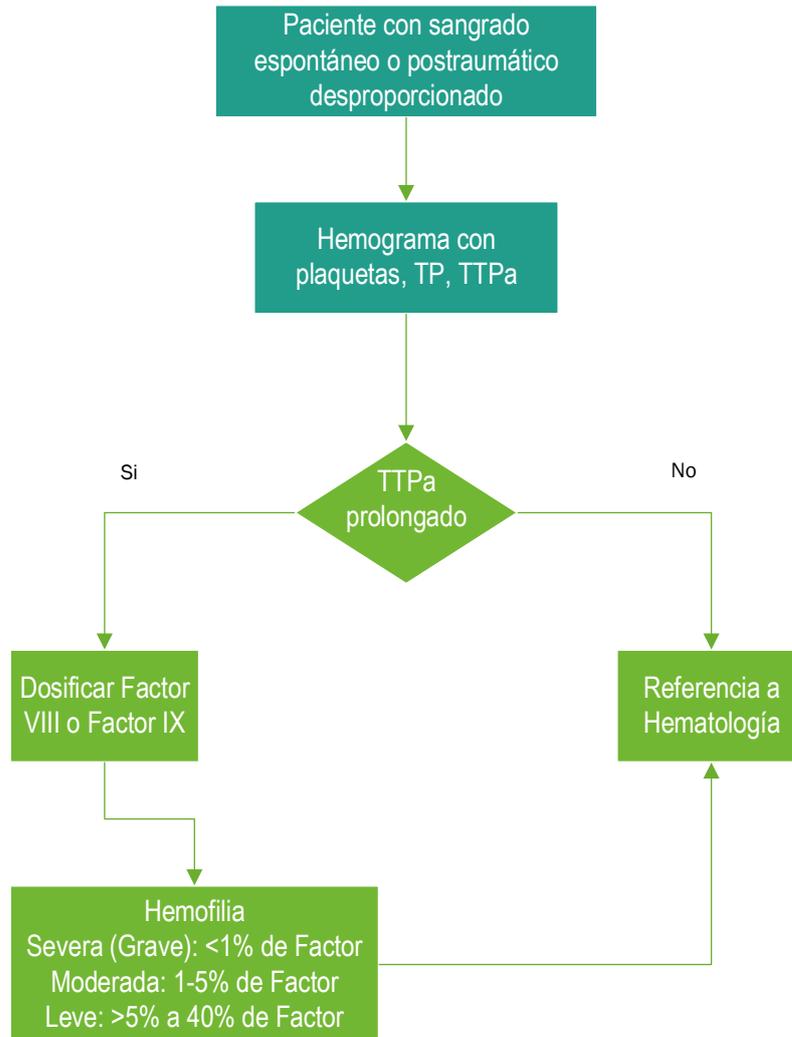
- **Revisión Externa**

En la primera reunión del GEG se decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando al Presidente de la Sociedad de Hematología del Perú, Dr. Juan Navarro para que revise el documento completo y de sus sugerencias.

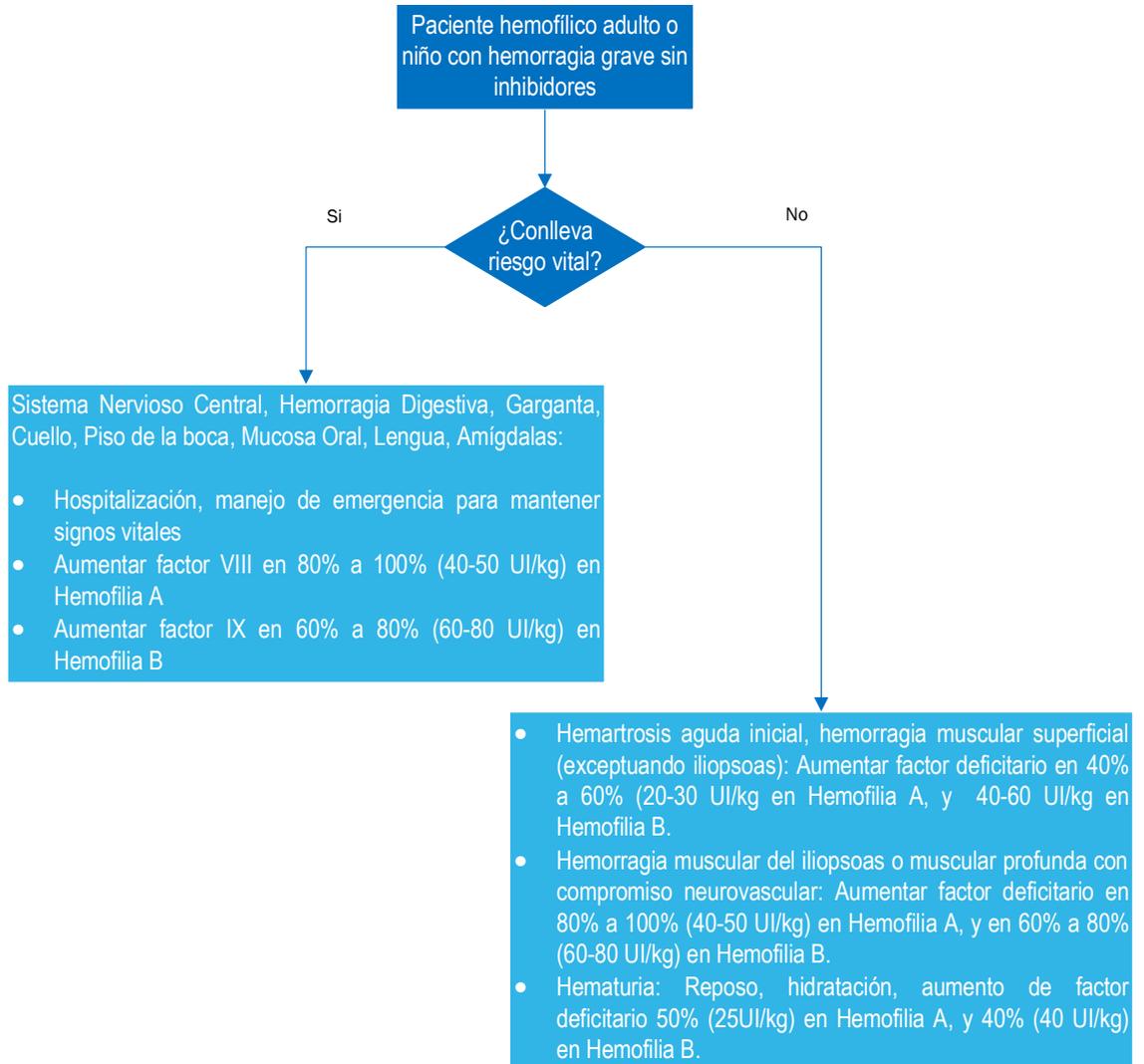
III. Resumen de la GPC

- Flujogramas de manejo del problema

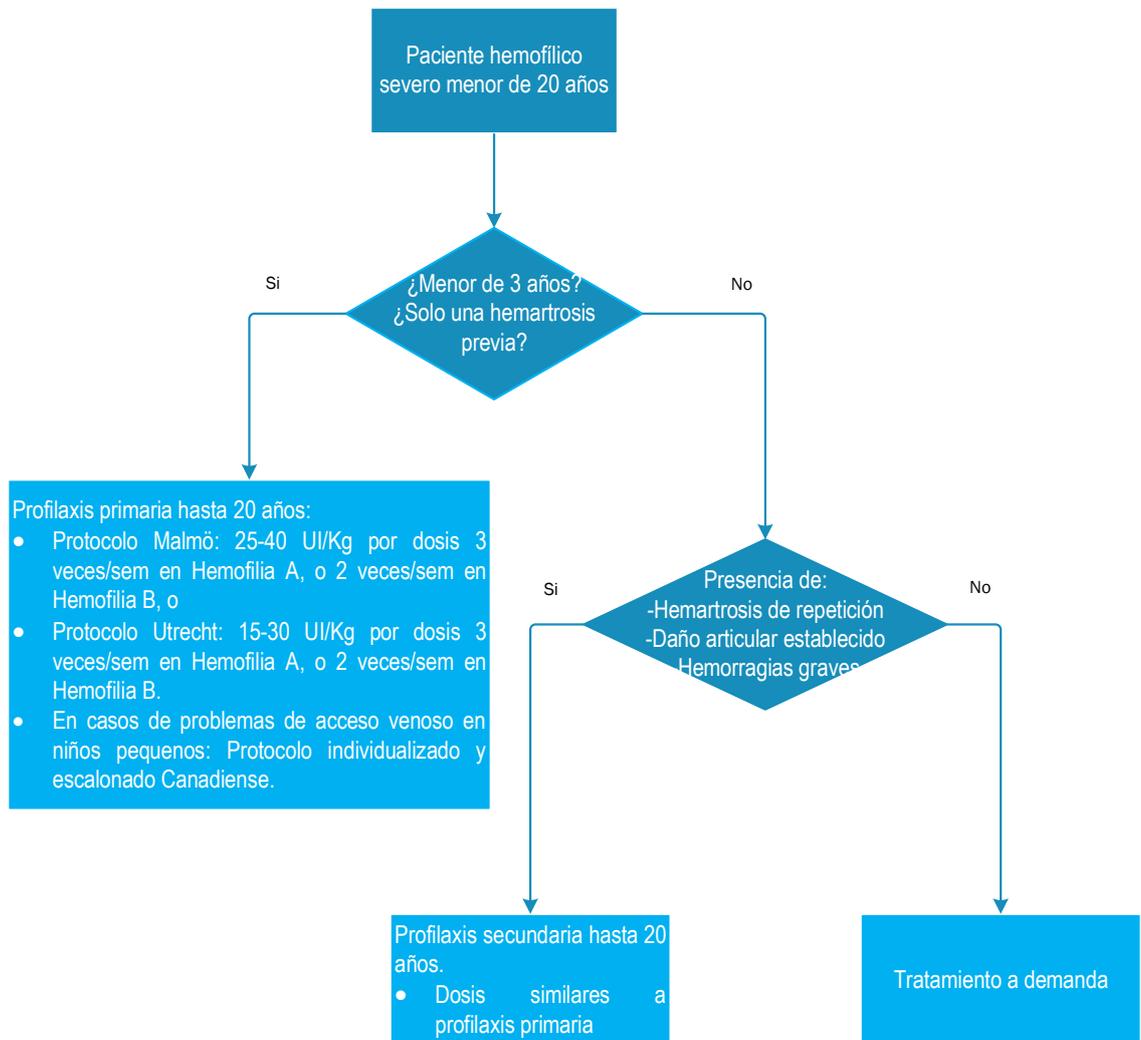
**Diagnóstico de Paciente con sangrado espontáneo o postraumático desproporcionado**



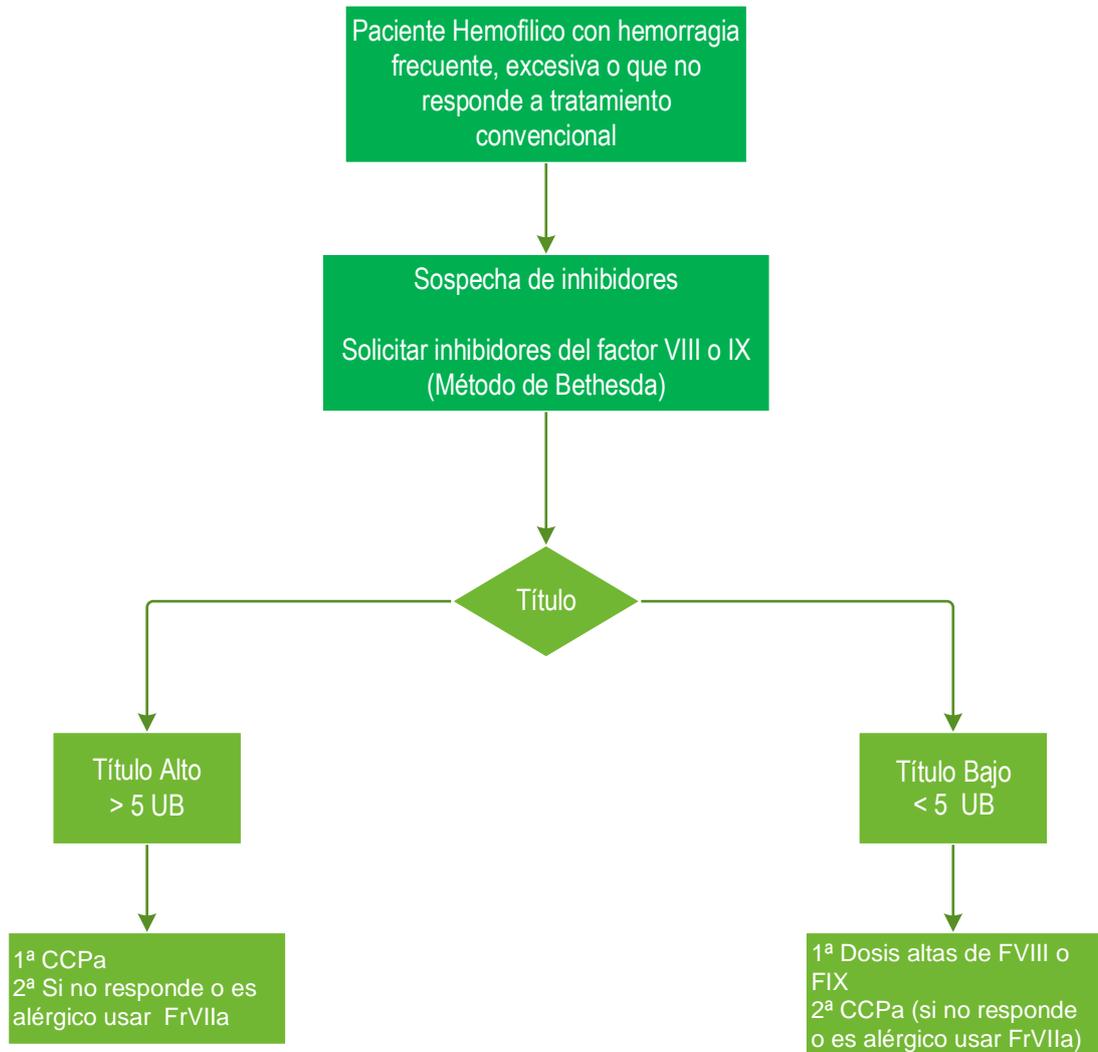
**Manejo de Paciente hemofílico adulto o niño con hemorragia grave sin inhibidores**



**Manejo de Paciente hemofílico severo menor de 20 años**



**Manejo de Paciente hemofílico con hemorragia frecuente o que no responde a tratamiento convencional**



- **Lista completa de recomendaciones**

**Pregunta 1: ¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar de hemofilia?**

**Recomendaciones:**

La hemofilia se sospecha en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia y/o con manifestaciones hemorrágicas espontáneas o desproporcionadas: hemorragias articulares, hemorragias que no guardan relación con el grado del trauma -- subdérmica, intracerebral--, hematuria, y hemorragia por extracciones dentales o trauma dentario. **(Recomendación condicional a favor)**

Ante la sospecha, se sugiere solicitar hemograma completo con plaquetas, lámina periférica, tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Ante la presencia de TTPa prolongado se sugiere realizar la prueba de mezcla con pools de plasma normal **(Recomendación condicional favor)**

Se sospecha de presencia de inhibidores en aquellos pacientes hemofílicos con hemorragia más frecuente o excesiva que no responde al tratamiento convencional y en aquellos con hemofilia B con reacción alérgica al tratamiento. El tamizaje para inhibidores se debe realizar luego del 5to día de exposición o cada 3 meses hasta el vigésimo día de exposición, luego cada 6-12 meses y obligatorio antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. **(Recomendación condicional a favor)**

**Pregunta 2: ¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia?**

**Recomendaciones:**

El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. La confirmación diagnóstica de hemofilia es responsabilidad del hematólogo. **(Recomendación fuerte a favor)**

Para confirmar la presencia y cuantificación de títulos de inhibidores recomendamos la realización del ensayo Bethesda el cual debe ser realizado en un centro con experiencia especializado en hemofilia. Valores  $\geq 0.6$  unidades Bethesda por mL confirman la presencia de inhibidores de relevancia clínica. **(Recomendación fuerte a favor)**

**Pregunta 3: ¿Cómo se diagnostica sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofílica crónica?**

**Recomendación:**

El diagnóstico de sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofilia crónica es difícil, y se sugiere hacerlo evaluando síntomas tempranos de hemartrosis y usando ecografía

musculoesquelética doppler de alta resolución de energía o tipo poder. **(Recomendación condicional a favor)**

**Pregunta 4: ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?**

**Recomendaciones:**

**Hemorragia del sistema nervioso central:** Sugerimos iniciar la terapia de reemplazo inmediatamente, aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B, incluso antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se tuviera. **(Recomendación condicional a favor)**

**Hemorragia Digestiva:** El manejo de las hemorragias digestivas es similar a personas sin hemofilia. Sin embargo, sugerimos instaurar antes de cualquier procedimiento diagnóstico o de traslado a centro de mayor complejidad el inicio de la terapia de reemplazo y coadyuvante aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B. **(Recomendación condicional a favor)**

**Hemorragias de Garganta, Cuello, Piso de la boca, Mucosa oral, Lengua y Amígdalas:** Sugerimos elevar inmediatamente el nivel de factor del paciente, manteniendo los niveles de factor hasta que desaparezcan los síntomas aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B. **(Recomendación condicional a favor)**

En las hemorragias que ponen en riesgo la vida en pacientes con hemofilia A e inhibidores bajos respondedores y altos respondedores con títulos <5 UB sugerimos usar como primera alternativa dosis altas de Factor VIII; en los pacientes con hemofilia B sugerimos utilizar dosis altas de Factor IX siempre y cuando no hayan presentado reacción alérgica previa. **(Recomendación condicional a favor)**

Sugerimos la terapia by-pass con concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA) como primera elección en altos respondedores con título alto de inhibidores a dosis de 75-100 U/Kg cada 8-12h (sin sobrepasar los 200 U/Kg/día) y como segunda opción en bajos o altos respondedores con título bajo que no respondan a dosis altas de factor VIII o IX. En caso de no respuesta a CCPA o reacción alérgica a factor IX, sugerimos usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis inicial de 120-270 µg/Kg. **(Recomendación condicional a favor)**

**Pregunta 5: ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que NO conlleven a riesgo vital inmediato?**

**Recomendaciones:**

En la hemartrosis aguda inicial y en la hemorragia muscular superficial (exceptuando el músculo iliopsoas) se sugiere aumentar el factor deficitario en 40% a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 40 a 60 UI/kg/dosis en hemofilia B). **(Recomendación condicional a favor)**

En el tratamiento inicial de la hemorragia muscular del iliopsoas o muscular con compromiso neurovascular se sugiere aumentar el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y en 60%-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B. En la fase de mantenimiento el factor deficitario se debe incrementar en 30%-60% (15-30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30-60 UI/kg/dosis en hemofilia B). **(Recomendación condicional a favor)**

En la hematuria se sugiere iniciar con hidratación y reposo, y si no cede, se sugiere aumentar el factor deficitario en 50% (25 UI/kg/dosis) en hemofilia A, y en 40% (40 UI/kg/dosis) en hemofilia B. **(Recomendación condicional a favor)**

En pacientes hemofílicos altos respondedores con título alto de inhibidores y con hemartrosis o sangrado muscular el tratamiento se sugiere hacerlo con el concentrado del complejo protrombinico activado (CCPA) a dosis de 75-100 IU/kg bolo único; esta dosis es segunda opción en pacientes bajos o altos respondedores con título bajo de inhibidores que no respondan a dosis altas de factor VIII o IX. Alternativamente se sugiere usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis de 270 ug/kg dosis única o 90 ug/kg 2-3 dosis c/2-3h en aquellos que no responden a CCPA o en pacientes con hemofilia B que sean alérgicos al factor IX. Se sugiere hacer una reevaluación clínica a las 24 horas. **(Recomendación condicional a favor)**

**Pregunta 6: ¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?**

**Recomendación:**

Sugerimos realizar profilaxis con protocolo Malmö (25-40 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) o Utrecht (15-30 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) en forma domiciliaria, ya que este es ampliamente aceptado por el paciente, mejora su calidad de vida y permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular. En casos de problemas de acceso venoso en niños pequeños, se sugiere el protocolo individualizado y escalonado Canadiense (50 UI/kg/día una vez a la semana inicialmente en hemofilia A). **(Recomendación condicional a favor)**

**Pregunta 7: ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos?**

**Recomendaciones:**

Una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores, y mejora el pronóstico de la artropatía. Se recomienda que todos los pacientes con actividad del factor plasmático <2%, edad menor de 3 años y máximo una hemartrosis, se integren a profilaxis primaria. **(Recomendación fuerte a favor)**

Se sugiere mantener la profilaxis primaria por lo menos hasta los 20 años de edad. **(Recomendación condicional a favor)**

A pacientes con hemofilia severa que no cumplen criterios para iniciar profilaxis primaria, que presenten hemartrosis a repetición, daño articular o hemorragias graves se sugiere incluirlos en profilaxis secundaria, independientemente de la edad hasta los 20 años. **(Recomendación condicional a favor)**

**Pregunta 8: ¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y menor?**

**Recomendaciones:**

Sugerimos realizar cirugías mayores y menores en un centro de referencia para tratamiento de reemplazo del factor del paciente que padece de hemofilia por ser éstas de alto riesgo. **(Recomendación condicional a favor)**

Sugerimos realizar estudio de inhibidores previo a cualquier cirugía y monitorización del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía. **(Recomendación condicional a favor)**

Aunque la evidencia es limitada, sugerimos dar tratamiento en los pacientes con inhibidores en la mayoría de casos con CCPA; administrar rFVIIa si no hay respuesta a CCPA o si es hemofilia B con respuesta alérgica al factor IX. Se sugiere empezar inmediatamente antes de cirugía menor o mayor. **(Recomendación condicional a favor)**

#### IV. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la Evidencia

##### a. Factores de riesgo y Prevención

Para los efectos de esta guía no se consideraron preguntas de Factores de riesgo y Prevención.

##### b. Diagnóstico

- **Conceptos generales/específicos**

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (en el caso de la hemofilia A) o del factor IX (FIX) (en el caso de la hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia. El riesgo durante la vida de desarrollar un inhibidor en el caso de la hemofilia A grave está en el rango del 20 al 30% y del 5 al 10% en casos de hemofilia leve o moderada. Los inhibidores son mucho menos frecuentes en la hemofilia B y ocurren en menos del 5% de los individuos afectados (1).

- **Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada**

##### **Pregunta 1: ¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar de hemofilia?**

##### **Recomendaciones:**

La hemofilia se sospecha en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia y/o con manifestaciones hemorrágicas espontáneas o desproporcionadas: hemorragias articulares, hemorragias que no guardan relación con el grado del trauma -- subdérmica, intracerebral--, hematuria, y hemorragia por extracciones dentales o trauma dentario. (Recomendación condicional a favor).

Ante la sospecha, se sugiere solicitar hemograma completo con plaquetas, lámina periférica, tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Ante la presencia de TTPa prolongado se sugiere realizar la prueba de mezcla con pools de plasma normal (Recomendación condicional a favor).

Se sospecha de presencia de inhibidores en aquellos pacientes hemofílicos con hemorragia más frecuente o excesiva que no responde al tratamiento convencional y en aquellos con hemofilia B con reacción alérgica al tratamiento. El tamizaje para inhibidores se debe realizar luego del 5to día de exposición o cada 3 meses hasta el vigésimo día de exposición, cada 6-12 meses luego y antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. (Recomendación condicional a favor).

##### **Evidencia encontrada**

Esta pregunta esta respondida parcialmente en la guía Chile 2013. La actualización de la búsqueda desde 2010 dio 11 estudios (una guía, 6 revisiones narrativas, 3 estudios

transversales, y una serie de casos). Los artículos con información relevante son comentados en los siguientes párrafos. No se realizaron tablas de resumen GRADE por no haber información relevante para construirlas.

Los criterios de sospecha clínica son: a. Paciente de cualquier edad con hemorragias espontáneas o desproporcionadas al evento traumático; b. Presencia de hematomas o equimosis, hematuria; c. Antecedentes familiares por línea materna (primos, tíos, hermanos). Adicionalmente se debe considerar que un 30% de los enfermos no presentan antecedentes familiares conocidos, y que la hemartrosis es el evento más frecuente y representa el 65% a 80% de todas las hemorragias en el paciente hemofílico (1).

En niños pequeños los síntomas de sangrado característicos son sangrado intracraneal en infantes a término luego del nacimiento, hinchazón dolorosa de articulaciones causada por hemartrosis, equimosis sin explicación cuando un bebé empieza a gatear o caminar, sangrado postoperatorio, sangrado subcutáneo extenso luego de uso de agujas dérmicas, y sangrado muscular –o espontaneo o luego de vacunación intramuscular–. (20)

La diferenciación entre un defecto hemostático primario y una deficiencia de factor de coagulación se hace considerando los datos de la tabla siguiente (21)

**Tabla N° 10: Diferencias entre defecto hemostático primario y deficiencia de factor de coagulación (21)**

<b>Característica clínica</b>	<b>Defecto hemostático primario *</b>	<b>Deficiencia de factor de coagulación**</b>
Lugar de sangrado	Piel, membranas mucosas	Tejidos blandos, músculos, articulaciones
Sangrado luego de cortes menores	Si	No es usual
Petequias	Presente	Ausente
Equimosis	Pequeña, superficial	Grande, profunda, palpable
Hemartrosis	Rara	Común
Hematomas de tejidos blandos	Raros	Característicos
Sangrado luego de trauma o cirugía	Inmediato	Retardado

\* (p.ej. Defectos plaquetarios, Enf. von Willebrand o defectos de la pared de los vasos sanguíneos )

\*\* (p. ej. hemofilia y desordenes de coagulación)

Los exámenes de laboratorio a considerar ante la sospecha de la enfermedad son:

- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa),
- Tiempo de Protrombina (TP),
- Hemograma con recuento de plaquetas.

- Si el TTPa es prolongado y el número de plaquetas es normal, realizar la prueba de mezcla con pools de plasma normal (PPN). Si esta prueba corrige el TTPa, se plantea la sospecha de hemofilia.

La interpretación de los resultados de tamizaje de hemofilia se resume en la siguiente tabla (1):

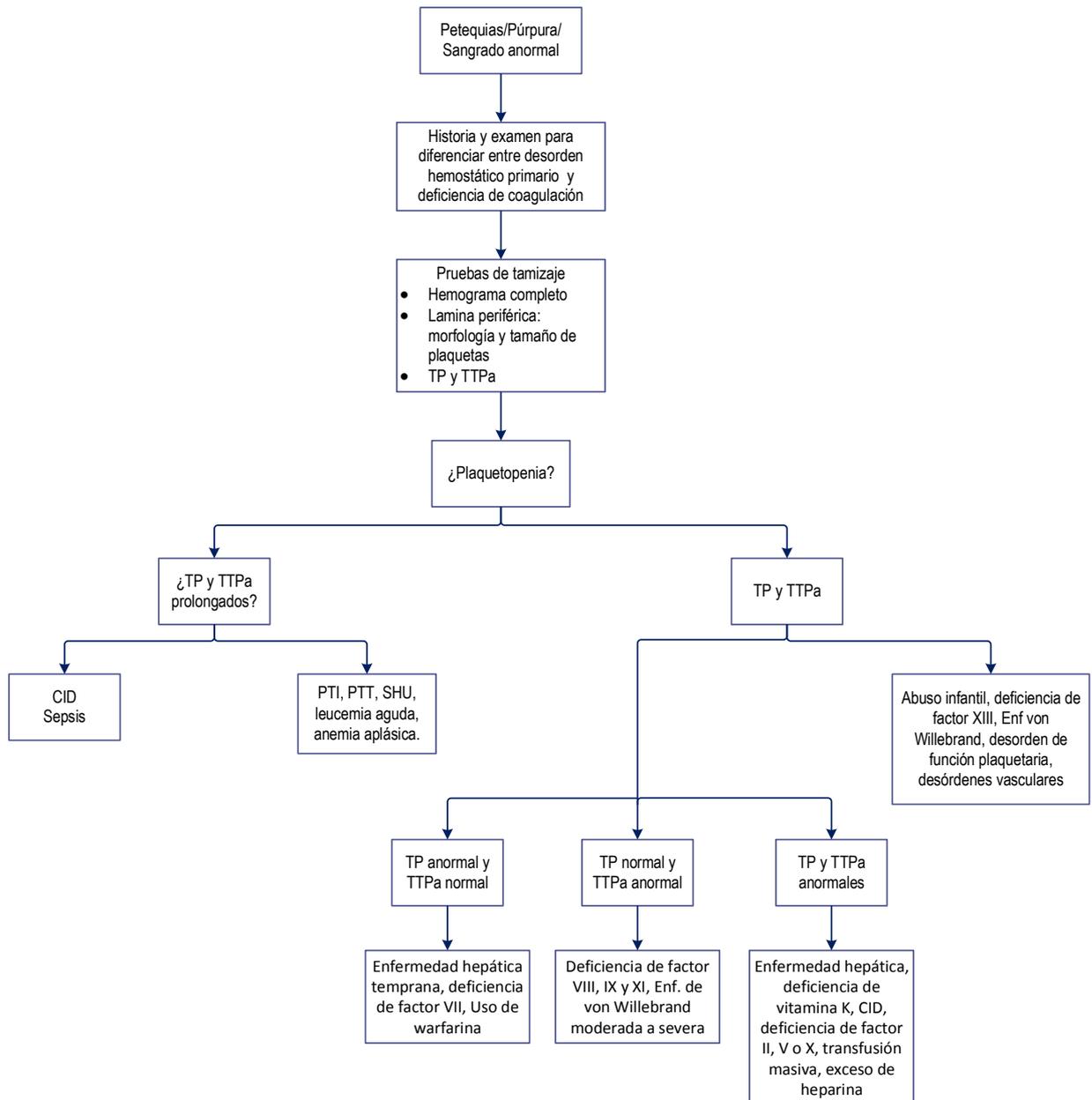
**Tabla N° 11: Interpretación de los resultados de tamizaje de hemofilia (1)**

<b>Posible diagnóstico</b>	<b>Tiempo de protrombina</b>	<b>Tiempo de tromboplastina parcial activada</b>	<b>Tiempo de sangría</b>	<b>Recuento de plaquetas</b>
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A o B	Normal	Prolongado	Normal	Normal
Enf. de von Willebrand	Normal	Normal o prolongado	Normal o prolongado	Normal o bajo
Deficiencia plaquetaria	Normal	Normal	Normal o prolongado	Normal o bajo

Las intervenciones No recomendadas son (12):

- Realizar tiempo de sangría
- Estudios de imágenes antes de tratar al paciente
- Trasladar pacientes sin haber sido estabilizados previamente
- Uso de antifibrinolíticos en hematuria

El proceso de evaluación ante una persona con sangrado anormal se hace siguiendo el algoritmo de Bansal et al. (21):



CID: Coagulación intravascular diseminada.  
 PTI: Púrpura trombocitopénica inmune.  
 PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica.  
 SHU: Síndrome urémico hemolítico.

Alrededor del 20% al 30% de pacientes con hemofilia A severa desarrollan inhibidores; un 5% a 10% de hemofilia A leve o moderada desarrollan inhibidores. Los inhibidores son mucho menos frecuentes en la hemofilia B y ocurren en menos del 5% de los individuos afectados (1). Los pacientes deberían ser tamizados para inhibidores luego del 5to día de exposición o cada 3 meses hasta el vigésimo día de exposición, cada 6-12 meses luego y antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos (22).

Los pacientes deberían ser tamizados para inhibidores si la frecuencia de sangrado se incrementa o si la respuesta clínica o de laboratorio a la terapia de reemplazo es pobre (23). Hasta 50% de los pacientes con hemofilia B e inhibidores pueden presentar reacciones

alérgicas graves, incluyendo anafilaxia, causadas por la administración de FIX. Estas reacciones pueden ser el primer síntoma del desarrollo de inhibidores (24).

#### ***Balance entre consecuencias deseables y no deseables***

La anamnesis y el examen clínico permiten recolectar información destinada a confirmar la sospecha de hemofilia; ambas están asociadas a un riesgo mínimo para el paciente. Las pruebas de laboratorio para confirmar la sospecha de hemofilia requieren de toma de muestra de sangre por venopunción, con mínimo riesgo local de sangrado y riesgo menor aún de sangrado severo o síndrome compartimental del brazo. Cuando sea posible la sangre venosa debería ser tomada de venas en la proximidad del codo, usando un torniquete para facilitar la toma. El torniquete debería ser aplicado justo antes de la recolección de la muestra. La aguja no debería ser mayor de número 21 para adultos, y la muestra debería ser recolectada usando una jeringa y/o un sistema de recolección al vacío que permite una recolección rápida de la muestra de sangre. Para infantes, una aguja 22 o 23 puede ser necesaria (25).

#### ***Valores y preferencias***

Los pacientes, padres y tutores prefieren que se confirme la sospecha de hemofilia lo más pronto posible y aceptan la toma de muestra de sangre.

#### ***Uso de recursos***

La anamnesis y la exploración física conllevan el costo usual de la exploración de un paciente con sangrado. El costo de las pruebas de laboratorio para la mejor evaluación de la sospecha de hemofilia es pequeño y no impacta negativamente en el presupuesto de los pacientes o institución de salud.

#### ***Aceptabilidad y viabilidad***

El uso de anamnesis, exploración física y toma de muestras de sangre es aceptable para los pacientes que presenten sospecha de hemofilia. Las recomendaciones son viables pues la presencia de médicos competentes para la evaluación inicial y de equipos de laboratorio para evaluar a un paciente con sospecha de hemofilia se encuentra disponible en sistema de salud peruano.

### **Pregunta 2: ¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia?**

#### **Recomendaciones:**

El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. La confirmación diagnóstica de hemofilia es responsabilidad del hematólogo. (Recomendación fuerte a favor)

Para confirmar la presencia y cuantificación de títulos de inhibidores recomendamos la realización del ensayo Bethesda el cual debe ser realizado en un centro con experiencia

especializado en hemofilia. Valores  $\geq 0.6$  unidades Bethesda por mL confirman la presencia de inhibidores de relevancia clínica (Recomendación fuerte a favor)

**Evidencia encontrada**

Esta pregunta está respondida en la GPC de Chile. Adicionalmente se procedió a actualizar la información mediante una revisión sistemática en Pubmed, Embase, y la biblioteca Cochrane. La selección de estudios, extracción de información y evaluación de riesgo de sesgo fue realizada independientemente por dos investigadores. Se encontraron 417 resúmenes potenciales. Luego del tamizaje inicial se escogieron 6 artículos para evaluación en texto completo. Finalmente se escogieron 5 estudios con información potencial (1 Guía de práctica clínica, 1 Evaluación de Tecnología Sanitaria, 2 revisiones narrativas, y 1 estudio de cohorte). Solo hacemos referencia a aquellos estudios con información que responda la pregunta de investigación.

La Federación Mundial de Hemofilia (1) clasifica a la hemofilia en los siguientes grados de severidad:

**Tabla N° 12: Clasificación de la hemofilia según la Federación Mundial de Hemofilia (1)**

<b>Grado de severidad</b>	<b>Nivel de factor</b>	<b>Manifestación Clínica</b>
Severa (Grave)	<1% (<1 UI/dL)	Hemorragia espontánea de articulaciones y músculos
Moderada	1% a 5 % (1 a 5 UI/dL)	Hemorragia espontánea ocasiona sangrado severo con trauma o
Leve	>5% a 40 % (>5 a 40 UI/dL)	Hemorragia severa con trauma o cirugía mayor

El rango normal es de 50% a 150% (26), la clasificación para individuos con nivel de factor entre 40% y 50% aún no está resuelta (27).

El diagnóstico de inhibidores se hace con la respuesta a la administración del Factor realizada con el ensayo de Bethesda, modificado por Nijmegen. Se clasifica en:

- **Altos respondedores:** son aquellos que presentan respuesta anamnésica frente a la administración del Factor y el dosaje de inhibidores es  $\geq 5$  unidades Bethesda (UB).
- **Bajos respondedores:** son aquellos que no presentan respuesta anamnésica y que su título es menor a 5UB.

La modificación de Nijmegen a la prueba del inhibidor del FVIII ofrece mayor especificidad y sensibilidad que el ensayo de Bethesda original (1).

***Balance entre consecuencias deseables y no deseables***

La falta de estandarización de las pruebas de concentración de factor puede provocar diferencias en la clasificación de la severidad entre instituciones prestadoras de servicios de salud.

***Valores y preferencias***

Los pacientes prefieren un diagnóstico temprano que permita un tratamiento rápido y el inicio de profilaxis de ser necesaria.

***Uso de recursos***

La toma de muestras para diagnóstico de hemofilia no conlleva costos adicionales al manejo regular de los pacientes con hemofilia.

La concentración de pruebas diagnósticas en un centro de referencia puede mejorar la eficiencia en el uso de insumos, equipos y personal de laboratorio.

***Aceptabilidad y viabilidad***

La toma de muestras para el diagnóstico de hemofilia es aceptable para los pacientes que presenten sospecha de hemofilia. La viabilidad de la recomendación está asociada a la disponibilidad y mantenimiento adecuado de los equipos, y de la presencia del personal que los maneja y los médicos que interpreten los resultados.

Para llegar a un diagnóstico preciso es indispensable contar con el apoyo de un laboratorio que brinde un servicio integral y resultados exactos. Para ello, es necesario que el laboratorio se ajuste a una serie de protocolos y procedimientos estrictos, lo que exige (1):

- Conocimientos y experiencia en pruebas de coagulación de laboratorio;
- Uso de equipos y reactivos adecuados;
- Garantía de calidad.

**Pregunta 3: ¿Cómo se diagnostica sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofílica crónica?**

**Recomendación:**

El diagnóstico de sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofilia crónica es difícil, y se sugiere hacerlo evaluando síntomas tempranos de hemartrosis y usando ecografía musculoesquelética doppler de alta resolución de energía o tipo poder. (Recomendación condicional a favor)

***Evidencia encontrada***

Esta pregunta no estuvo disponible en ninguna GPC que revisamos. Se procedió por lo tanto a hacer una revisión sistemática en Pubmed, EMBASE, y la biblioteca Cochrane. La selección de estudios, extracción de información y evaluación de riesgo de sesgo fue realizada independientemente por dos investigadores. Se encontraron 2768 resúmenes potenciales. Luego del tamizaje inicial se escogieron 33 artículos para evaluación en texto completo. Finalmente se escogieron 14 estudios con información potencial (9 estudios trasversales, 4 revisiones narrativas, y 1 estudio de cohorte). Solo hacemos referencia a aquellos estudios con información que responde la pregunta de investigación. No se realizaron tablas de resumen GRADE por no haber información relevante para construirlas.

No hay protocolo o criterios validados disponibles para diferenciar hemartrosis (HA) de artropatía hemofílica (AH). Timmer et al. 2015 hicieron una revisión narrativa para identificar información que diferencie HA de AH (28). Estos autores encontraron que no hay consenso acerca de los síntomas asociados con HA y que hay literatura limitada acerca de los síntomas asociados con AH. Los síntomas de ambos se superponen, especialmente los síntomas asociados a exacerbaciones de AH (Tabla 13). Diferenciar estas condiciones con síntomas solamente es complejo, y la diferenciación basada en imágenes (ultrasonido, resonancia nuclear magnética [RNM]) o biomarcadores presenta dificultades prácticas.

**Tabla N° 13: Superposición de síntomas entre Hemartrosis y Artropatía Hemofílica (28)**

<b>Hemartrosis</b>	<b>Superposición</b>	<b>Artropatía hemofílica</b>
Enrojecimiento	Dolor	Impedimento para mover la articulación
Espasmo muscular	Tumefacción	Agrandamiento óseo
Sensación de hormigueo	Posición flexionada fija	Dificultad en la marcha
Inhabilidad para mover la articulación	Rango articular reducido	Atrofia muscular
Sensación prodrómica	Dureza	Crepitaciones
Sensación de tensión	Calentura local	
Sensación de llenura		

**a) Diferenciación por síntomas**

Existe escasa información referida a síntomas de AH. En 9 estudios de HA, los síntomas tempranos (<1h de presentación) fueron dolor, y sensaciones de tensión en la articulación, de rigidez y de hormigueo; síntomas tardíos incluyeron tumefacción, aumento de temperatura local, rango articular reducido, enrojecimiento, inhabilidad de mover la articulación, sensibilidad, piel brillante, espasmo muscular, y posición fija de la articulación (28).

Se arguye que AH y la osteartrosis (OA) comparten vías patogénicas similares, incluyendo aspectos macroscópicos y contenido de proteoglicanos; una diferencia fundamental es un nivel inflamatorio mayor en AH, similar a AR (28). Se espera por lo tanto que AH comparta características clínicas con OA. Los síntomas tempranos son específicos de HA y podrían ayudar a la diferenciación de AH; sin embargo, estos síntomas son muy subjetivos.

**b) Diferenciación por aspiración de fluido articular**

Existe escasa información. El procedimiento es al menos cuestionable porque al mismo tiempo se requiere factor para reducir el riesgo de sangrado. Además, el espacio articular muy reducido y la fibrosis de la capsula articular podrían dificultar la aspiración en AH.

**c) Diferenciación por imágenes**

Melchiorre et al. 2013 (29) evaluaron la capacidad de la ecografía doppler de alta resolución de energía o tipo poder (PDUS) (score US: 0-21) para detectar sangrado y daño articular en 82 pacientes (103 articulaciones) con hemofilia A o B y AH en comparación con evaluación clínica (score WFHO) y rayos X (score Pettersson); el score US incluye puntos por presencia de derrame, remodelación de hueso, daño de cartílago, hipertrofia sinovial, hemosiderina, osteofitos, hemartrosis, erosión y septos fibróticos. Los autores encontraron una buena correlación entre los scores y una alta correlación entre el score US y el número de sangrados (Spearman’s rho=0.375, p<0.01); 34 sangrados fueron identificados y verificados por aspiración. Melchiorre et al. concluyeron que la ecografía doppler de alta resolución de energía o tipo poder puede ser útil y confiable para evaluar modificaciones de la articulación, incluyendo sangrado.

Ceponis et al. 2013 (30) encontraron que solo un tercio de sangrados fueron diagnosticados clínicamente en comparación a PDUS + aspiración. Sin embargo, PDUS es difícil de interpretar y requiere entrenamiento intensivo y conocimientos del sistema musculo esquelético detallado. Se requieren más estudios para llegar a una conclusión más sólida.

La resonancia magnética nuclear (RMN) evalúa adecuadamente las partes blandas en las articulaciones, y permite visualizar cambios tempranos y tardíos de AH (28). Además, permite ver depósitos de hemosiderina, una huella de un sangrado previo. Sin embargo, no existe literatura de RMN que evalúe la diferenciación entre HA de exacerbación de AH.

Keshava et al. 2015 (31) refiere que la ecografía y la RMN son útiles para evaluar las complicaciones musculo esqueléticas asociadas a sangrado, como los seudotumores. Todas las técnicas están evolucionando aún.

La Tabla 14 de Keshava et al. (31) muestra las ventajas y desventajas de las técnicas de imágenes que evalúan AH:

**Tabla N° 14: Ventajas y desventajas de las técnicas de imágenes para evaluar artropatía hemofílica (31)**

Modalidad	Factores claves	Ventajas	Desventajas	Retos
-----------	-----------------	----------	-------------	-------

<b>Modalidad</b>	<b>Factores claves</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>	<b>Retos</b>
<b>Radiografía</b>	Básica	Simple, barata, disponible globalmente, evaluación de cambios osteocartilaginosos, vistas standard.	Información limitada de partes blandas, inhabilidad para detectar cambios tempranos, radiación	-
<b>Ecografía</b>	Poco usada, potencial para reemplazar a la RNM	Más barato que RNM, disponible globalmente, no requiere sedación, información óptima de tejidos blandos.	Operador dependiente, ventana limitada para evaluar región central intra-articular	Correlación color-doppler, cuantificación 2D de hemoderina.
<b>RNM</b>	Prueba gold-standard	Resolución óptima para evaluación de tejidos blandos y osteocartilaginosos, detección de cambios tempranos y mínimos.	Caro, sedación puede ser requerida en niños pequeños, larga duración de la prueba, acceso limitado.	Reducir el tiempo de prueba, traducción clínica de secuencias más nuevas.

RNM: resonancia nuclear magnética

**d) Diferenciación por biomarcadores**

Son varios marcadores de daño tisular articular; potencialmente podrían ser usados para cuantificar la cantidad de daño articular luego de un único sangrado y para diagnosticar sangrado articular. Sin embargo, los cambios de concentraciones de biomarcadores son vistos a los 3-5 días del evento. Por lo tanto, no tienen utilidad en diferenciar HA de AH en el estadio agudo.

***Balance entre consecuencias deseables y no deseables***

El uso de la anamnesis, el examen clínico y de pruebas de imágenes no invasivas como la ecografía llevan asociadas una mínima cantidad de riesgo de daño local articular.

***Valores y preferencias***

Los pacientes prefieren que se diagnostique rápidamente hemartrosis pues requiere tratamiento inmediato de reemplazo de factores de coagulación. Debido a las escasas molestias de las pruebas de imágenes, los pacientes prefieren las pruebas de imágenes adicionalmente a la anamnesis y la exploración clínica.

***Uso de recursos***

La anamnesis y la exploración física no conllevan costos adicionales al manejo regular de los pacientes con hemofilia. La ecografía doppler de alta resolución de energía o tipo poder conlleva costo adicional relacionado a la implementación del uso regular del ecógrafo en los

hospitales y al entrenamiento del profesional a cargo. Potencialmente el uso de ecografía doppler de alta resolución de energía o tipo poder podría disminuir los costos totales del tratamiento de hemofilia al racionalizar el uso de factores de reemplazo.

### ***Aceptabilidad y viabilidad***

El uso de anamnesis, exploración física y la ecografía doppler de alta resolución de energía o tipo poder es aceptable para los pacientes que presenten sospecha de hemartrosis y que tengan artropatía hemofílica crónica. La viabilidad de la recomendación respecto a los estudios de imágenes está asociada a la disponibilidad y mantenimiento adecuado de los equipos, y de la presencia de profesionales competentes en llevar a cabo la diferenciación de hemartrosis y exacerbación de artropatía hemofílica.

## **c. Tratamiento y Rehabilitación**

- **Conceptos generales/específicos**

Cada unidad de FVIII por kilo de peso corporal infundida por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de FVIII aproximadamente 2%. La vida media es de aproximadamente 8 a 12 horas. Se debe verificar la dosis calculada midiendo el nivel de factor del paciente. La dosis de FVIII se calcula multiplicando el peso del paciente en kilos por el nivel de factor deseado por 0.5. El resultado indicará el número de unidades de factor requeridas. (8)

Cada unidad de FIX por kilo de peso corporal infundida por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de FIX aproximadamente 1%. La vida media es de aproximadamente 18 a 24 horas. Se debe verificar la dosis calculada midiendo el nivel de factor del paciente. La dosis de factor IX se calcula multiplicando el peso del paciente en kilos por el nivel de factor deseado. El resultado indicará el número de unidades de factor requeridas. (8)

- **Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada**

**Pregunta 4: ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?**

### **Recomendaciones**

Hemorragia del sistema nervioso central: Sugerimos iniciar la terapia de reemplazo inmediatamente, aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B, incluso antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se tuviera (Recomendación condicional a favor).

Hemorragia digestiva: El manejo de las hemorragias digestivas es similar a personas sin hemofilia. Sin embargo, sugerimos instaurar antes de cualquier procedimiento diagnóstico o de traslado a centro de mayor complejidad el inicio de la terapia de reemplazo y coadyuvante aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en

hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B (Recomendación condicional a favor).

Hemorragias de Garganta, Cuello, Piso de la boca, Mucosa oral, Lengua y Amígdalas: Sugerimos elevar inmediatamente el nivel de factor del paciente, manteniendo los niveles de factor hasta que desaparezcan los síntomas aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B. (Recomendación condicional a favor).

En las hemorragias que ponen en riesgo la vida en pacientes con hemofilia A e inhibidores bajos respondedores y altos respondedores con títulos <5 UB sugerimos usar como primera alternativa dosis altas de Factor VIII; en los pacientes con hemofilia B sugerimos utilizar dosis altas de Factor IX siempre y cuando no tenga reacción alérgica previa (Recomendación condicional a favor).

Sugerimos la terapia by-pass con concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA) como primera elección en altos respondedores con título alto de inhibidores a dosis de 75-100 U/Kg cada 8-12h (sin sobrepasar los 200 U/Kg/día) y como segunda opción en bajos o altos respondedores con título bajo que no respondan a dosis altas de factor VIII o IX. En caso de no respuesta a CCPA o reacción alérgica a factor IX, sugerimos usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis inicial de 120-270 µg/Kg (Recomendación condicional a favor).

### ***Evidencia encontrada***

Esta pregunta está respondida en la GPC de Chile. Adicionalmente se procedió a actualizar la información mediante una revisión sistemática en Pubmed, Embase, y la biblioteca Cochrane. La selección de estudios, extracción de información y evaluación de riesgo de sesgo fue realizada independientemente por dos investigadores. Se encontraron 373 resúmenes potenciales. Luego del tamizaje inicial se escogieron 4 artículos para evaluación en texto completo. Finalmente se escogieron 4 estudios con información potencial 1 revisión narrativa, 1 estudio transversal y 2 series de casos). Solo hacemos referencia a aquellos estudios con información que responda la pregunta de investigación. No se realizaron tablas de resumen GRADE por no haber información relevante para construirlas

La hemorragia grave que conlleva peligro de vida incluye el sangrado de Sistema Nervioso Central, Hemorragia Digestiva y Garganta, Cuello, Piso de la boca, Mucosa oral, Lengua y Amígdalas. Los pacientes deben ser hospitalizados.

### **Hemorragia del Sistema Nervioso Central (12)**

#### **A. Terapia de reemplazo:**

##### **a) Dosis inicial:**

- Aumentar el factor en un rango entre 80% y 100% y aplicarlo tanto si el tratamiento es médico o quirúrgico.

##### **b) Intervalo de administración:**

- Hemofilia tipo A: cada 8 horas y por un período mínimo de 24 horas, luego puede distanciarse la dosis a cada 12 horas, manteniendo un nivel mínimo de Factor de 50% los días siguientes, pudiendo bajar la dosis a una diaria con un nivel de factor plasmático de 30%, según evolución clínica y de imágenes.
- Hemofilia tipo B: cada 12 horas y por un período mínimo de 24 horas, luego pueden distanciarse la dosis cada 24 horas manteniendo un nivel mínimo de Factor de 50% los primeros días, y según evolución continuar con niveles plasmáticos de 30%.

**c) Tiempo de administración:**

- La terapia de reemplazo con factores antihemofílicos son al menos quince días.
- Los puntos de sutura se retirarán (si los hay) entre los días doce o trece.

**d) Criterio de alta:**

- Completa mejoría clínica con estudio de imágenes que muestre ausencia del proceso hemorrágico.
- Si la hemorragia intracraneana no fue secundaria a traumatismo debe quedar con profilaxis por 6 meses a un año si no recibe profilaxis regularmente. En caso de recurrencia, el paciente debe recibir profilaxis de por vida.

**B. Terapia asociada:**

- Analgesia, opiáceos, psicofármacos: sólo en forma excepcional con indicación expresa o en enfermos terminales.
- Terapia anticonvulsivante según indicación del neurólogo o neurocirujano.

**C. Criterio de derivación a centro especializado**

- Cuando es necesaria resolución quirúrgica derivar a centro especializado, pero después de haberse instaurado terapia de reemplazo y terapia asociada.

## Hemorragia Digestiva Alta (12)

**A. Terapia de reemplazo:**

**a) Dosis inicial:**

- Elevar factor a 80 - 100 % para hemofilia A y 60 – 80% para hemofilia B, administrarla en cuanto llegue el paciente al centro asistencial, previo a cualquier procedimiento.

**b) Dosis de mantenimiento:**

- 50% para hemofilia A y 30% hemofilia B.
- Establecer intervalos de administración cada 8 horas para hemofilia A y cada 12 horas para hemofilia B, midiendo niveles para optimizar tratamiento y luego distanciar administración, según evolución del paciente con exámenes de laboratorio.

**c) Tiempo de administración:**

- Terapia de reemplazo de 7 a 14 días dependiendo de la evolución clínica. Depende de la etiología del sangrado como se menciona más adelante.

**d) Criterio de mantenimiento y alta:**

- Depende de la etiología del sangrado. Si la etiología es por gastritis puede utilizarse sólo una dosis de factor deficitario, en cambio si se trata de una úlcera la administración será hasta la mejoría completa evidenciada por endoscopia.
- Evaluar si necesita de profilaxis.

**B. Terapia asociada:**

- Ácido tranexámico en dosis de 30 - 50 mg/kg/d I.V.

**C. Criterio de derivación a centro especializado:**

- Todos los casos deben ser derivados a centro de mayor complejidad, con previo inicio del tratamiento de reemplazo y asociado si está disponible.

**Hemorragias de Garganta, Cuello, Piso de la boca, Mucosa oral, Lengua y Amígdalas (12)**

La localización estratégica de la garganta, cuello, mucosa oral, lengua y amígdalas hace que los hematomas aún los de pequeña cuantía tengan mucha sintomatología. En heridas cortantes de mucosa oral, utilizar sutura atraumática si es necesario.

Los de mayores volúmenes ponen la vida del paciente con hemofilia en grave riesgo vital si no hay tratamiento oportuno y eficaz a muy corto plazo.

**A. Terapia de reemplazo:**

**a) Dosis inicial:**

- Elevar Factor inmediatamente a 80 - 100% en hemofilia A y 60-80% en hemofilia B.

**b) Dosis de mantenimiento:**

- Mantener nivel alrededor de 50% para hemofilia tipo A y 30% para hemofilia tipo B.

**c) Tiempo de administración:**

- Mantener estos niveles durante un mínimo de quince días, según evolución.

**d) Intervalo de administración:**

- Cada 8 horas para hemofilia A y cada 12 horas para hemofilia B.

**e) Criterio de mantenimiento y alta:**

- Control con especialista otorrinolaringólogo, odontólogo o especialista de cabeza y cuello y eventual seguimiento con imágenes de alta resolución, hasta restaurar plena funcionalidad y desaparición del hematoma.
- Para evitar hemorragias durante una amigdalitis aguda administrar terapia de reemplazo para elevar a un 40% el nivel de Factor por uno a dos días, según evolución, además de los antibióticos y ácido tranexámico.
- Es importante mantener una dieta blanda estricta cuando existe cualquier lesión de la mucosa oral para evitar resangrados.

La Tabla 15 muestra un resumen de las dosis de los factores de coagulación en hemorragias que comprometen la vida (1):

Tabla N° 15: Dosis de factores de coagulación en hemorragias que comprometen la vida según la Federación Mundial de Hemofilia (1)

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Dosis Nivel deseado	Duración (días)	Dosis Nivel deseado	Duración (días)
<b>Hemorragia del Sistema Nervioso Central</b>				
Inicial	40- 50 UI/kg (80 - 100%)	1-7	60 – 80 UI/kg (60 - 80%)	1-7
Mantenimiento	25 UI/kg (50%)	8-21	30 UI/kg (30%)	8-21
<b>Hemorragia Digestiva Alta</b>				
Inicial	40- 50 UI/kg (80 - 100%)	1-7	60 – 80 UI/kg (60 - 80%)	1-7
Mantenimiento	25 UI/kg (50%)	8-14	30 UI/kg (30%)	8-14
<b>Hemorragia de Garganta, cuello, piso de la boca, mucosa oral, amígdala</b>				
Inicial	40- 50 UI/kg (80 - 100%)	1-7	60 – 80 UI/kg (60 - 80%)	1-7
Mantenimiento	25 UI/kg (50%)	8-14	30 UI/kg (30%)	8-14

### Manejo de los episodios hemorrágicos en pacientes con inhibidores

El tratamiento estará determinado por el título del inhibidor al momento de la hemorragia, de la severidad clínica y si el paciente es conocido como alto o bajo respondedor.

El manejo con agentes “bypaseantes” (factor VII activado recombinante [rFVIIa] o concentrado de complejo protrombínico activado [CCPA]) siempre debe realizarse en un centro donde existan especialistas entrenados en el manejo de esta complicación ya que, ante un mismo agente, distintos pacientes pueden tener respuestas variables. En el caso de hemofilia B, hay que tener cuidado con posible respuesta alérgica que pudiera tener el paciente.

El arsenal terapéutico para el manejo de estos episodios consta de:

#### a) Factor VIII o IX:

En hemofilia A dosis altas de Factor VIII se pueden utilizar en aquellos pacientes bajo respondedores, y como primera alternativa en los altos respondedores con títulos < 5 UB en episodios de riesgo vital, hasta que se inicie el ascenso de los títulos, ya que la efectividad coagulante siempre será superior a la de la terapia bypass. Una segunda ventaja de esta opción es que se podrá realizar también monitorización por laboratorio, alternativa que no se puede llevar a cabo actualmente con terapia by-pass.

En la hemofilia B la alternativa de altas dosis será utilizada en aquellos pacientes sin antecedentes de alergia al Factor IX (urticaria, anafilaxia).

**Tabla N° 16: Cálculo de dosis de factor a administrar en pacientes bajo respondedores (12)**

Hemofilia A	Hemofilia B
Dosis neutralizante de 25 UI/Kg. x número de UB + dosis para alcanzar el nivel terapéutico	Dosis neutralizante de 40 UI/Kg. x número de UB + dosis para alcanzar el nivel terapéutico
Frecuencia: cada 6 a 12 horas según monitorización clínica y de laboratorio	Frecuencia: cada 12 a 24 horas según monitorización clínica y de laboratorio

**b) Concentrado de Complejo protrombínico activado (CCPA) y Factor VII recombinante activado (rFVIIa).**

La terapia By-pass con CCPA y rFVIIa será la primera elección en altos respondedores con título alto independiente de la severidad del cuadro, y será la segunda opción en los casos de no conseguir respuesta, a dosis altas de factor deficitario, en los bajos respondedores o altos respondedores con título bajo; en pacientes que no responden a CCPA, pueden responder a rFVIIa. La monitorización de la respuesta será únicamente clínica.

El rFVIIa es la única alternativa en caso de hemofilia B con antecedentes de alergia grave, incluyendo anafilaxia (1), frente a cualquier evento hemorrágico.

En las hemorragias severas el tratamiento será hasta la resolución total del evento. La tabla 17 muestra las dosis recomendadas de la terapia by-pass de la guía de hemofilia Chilena (12) y del consenso latinoamericano (32).

**Tabla N° 17: Dosis de terapia By-pass en eventos hemorrágicos graves con riesgo vital**

Guía Chilena (12)	Consenso Latinoamericano (32)
<p><b>CCPA:</b> dosis para adultos y niños</p> <p>Días 1-5: 75-100 U/Kg cada 8-12h (sin sobrepasar los 200 U/Kg/día).</p> <p>Días 6-21: 75-100 U/Kg cada 12h-24 hrs.</p>	<p><b>CCPA:</b></p> <p>Día 1 máximo 200 U/kg dividido en 2-3 dosis por el tiempo necesario hasta controlar sangrado</p>
<p><b>rFVIIa:</b> dosis para adultos</p> <p>Dosis inicial: 90-120 ug/kg.</p> <p>Días 1-2: 90-120 ug/kg/2h.</p> <p>Días 3-5: 90-120 ug/kg/3-4h.</p> <p>Días 6-15: 90-120 ug/kg/6h.</p> <p>Días 16-21: 90-120 ug/kg/12-24h.</p>	<p><b>FrVIIa</b> Adultos: 90-120 µg/Kg en bolo cada 2-3h por 24-48h luego prolongar gradualmente el intervalo en los siguientes días (cada 3, 4 o 6h) por el tiempo necesario hasta controlar sangrado</p>
<p><b>rFVIIa:</b> dosis pediátrica</p> <p>Dosis inicial: 120-270 µg/Kg.</p> <p>Días 1-2: 120-150 µg/Kg/2h.</p>	<p><b>FrVIIa</b> Niños: 90-120 µg/Kg en bolo cada 1.5-2h por 24-48h luego prolongar gradualmente el intervalo</p>

<b>Guía Chilena (12)</b>	<b>Consenso Latinoamericano (32)</b>
Días 3-5: 120-150 µg/Kg/3-4h. Días 6-15: 120-150 µg/Kg/6h. Días 16-21: 120-150 µg/Kg/12-24h.	en los siguientes días (cada 2, 3 o 4 h)

Frente a una respuesta clínica insatisfactoria de terapia By-pass se sigue la siguiente secuencia (12):

- a) Aumento de dosis y/o frecuencia de agente bypass inicial.
- b) Cambio de agente By-pass.
- c) Aumento de dosis y frecuencia de la segunda alternativa de By-pass.
- d) Terapia secuencial de agentes By-pass. Realizar monitorización con dímero D.
- e) Antifibrinolíticos.
- f) Hielo.

El uso de drogas inmunosupresoras (ciclofosfamida, corticoides, rituximab, inmunoglobulina) tienen poca evidencia para ser utilizada como tratamiento para la hemofilia con inhibidores (33, 34). Adicionalmente la inducción de tolerancia inmune (ITI) mediante dosis altas de factores recombinantes tiene también poca evidencia; en una revisión sistemática se encontró un estudio de 115 pacientes pediátricos con inhibidores altos respondedores con hemofilia A que recibieron 50 IU/kg 3 veces por semana vs 200 IU/kg todos los días (34). No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos pero el grupo con menores dosis tuvo más sangrados; adicionalmente no se encontró estudios que comparen tolerancia inmune con agentes bypaseantes.

***Balance entre consecuencias deseables y no deseables***

La eficacia/efecto del reemplazo de factor es alto y permite controlar los sangrados que pueden provocar la muerte cuando no se interviene tempranamente. En presencia de inhibidores, el uso de rFVIIa o CCPA también está asociado a buenas respuestas. Adicionalmente, los efectos no deseables son pocos para los factores reemplazados y menores con rFVIIa o CCPA. Por lo tanto, el balance es favorable para los tratamientos de reemplazo.

***Valores y preferencias***

El paciente, cuidador o tutor es vital para el reconocimiento del sangrado que pone en peligro la vida y deben tomar la decisión de acudir a un hospital.

***Uso de recursos***

El reemplazo con factores VIII y IX y el manejo hospitalario en personas con sangrados severos son caros. El uso de factores recombinantes (FrVIIa) y plasmáticos (CCPA) en pacientes con inhibidores son más caros que los factores convencionales y su uso racional es de vital importancia, tratándose de sangrados que ponen en riesgo la vida del paciente.

***Aceptabilidad y viabilidad***

El reemplazo de factores VIII y IX es aceptado por los pacientes con hemofilia, familiares y sus médicos pues produce un efecto positivo en corto tiempo y puede evitar la muerte. Existe

disponibilidad de rFVIIa y CCPA en el medio peruano, y por lo tanto es una recomendación viable el uso de estos agentes en aquellos pacientes con inhibidores.

**Pregunta 5: ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que NO conlleven a riesgo vital inmediato?**

**Recomendaciones**

En la hemartrosis aguda inicial y en la hemorragia muscular superficial (exceptuando el músculo iliopsoas) se sugiere aumentar el factor en 40% a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 40 a 60 UI/kg/dosis en hemofilia B). (Recomendación condicional a favor)

En el tratamiento inicial de la hemorragia muscular del iliopsoas o muscular profunda con compromiso neurovascular se sugiere aumentar el factor en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y en 60%-80% (60 a 90 UI/kg/dosis) en hemofilia B. En la fase de mantenimiento el factor se debe incrementar en 30%-60% (15-30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30-60 UI/kg/dosis en hemofilia B). (Recomendación condicional a favor)

En la hematuria se sugiere iniciar con hidratación y reposo, y si no cede, se sugiere aumentar el factor deficitario en 50% (25 UI/kg/dosis) en hemofilia A, y en 40% (40 UI/kg/dosis) en hemofilia B. (Recomendación condicional a favor)

En pacientes hemofílicos con inhibidores y altos respondedores y con hemartrosis o sangrado muscular el tratamiento se sugiere hacerlo con el concentrado del complejo protrombinico activado (CCPA) a dosis de 75-100 IU/kg bolo único. Alternativamente se sugiere usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis de 270 ug/kg dosis única o 90 ug/kg 2-3 dosis c/2-3h en aquellos que no responden a CCPA o en pacientes con hemofilia B que sean alérgicos al factor IX. Se sugiere hacer una reevaluación clínica a las 24h. (Recomendación condicional a favor).

**Evidencia encontrada**

Esta pregunta está parcialmente respondida en la guía Chile 2013. La actualización de la búsqueda encontró 3 revisiones sistemáticas, 1 RCT, 3 revisiones narrativas, 1 estudio de cohortes, y 2 series de casos. Solo hacemos referencia a aquellos estudios con información que responda la pregunta de investigación. No se realizaron tablas de resumen GRADE por no haber información relevante para construir las.

En pacientes hemofílicos las hemorragias que no conllevan riesgo vital inmediato son las articulares, musculares y renales. Los concentrados de factores de coagulación VIII y IX tienen efectos hemostáticos agudos buenos en el sangrado agudo en pacientes con hemofilia A y B. Como la evidencia científica es limitada en una revisión sistemática del 2012, no se pueden tener conclusiones firmes acerca de las posibles diferencias de efectos de las diferentes estrategias de dosis para el sangrado agudo (35).

**Hemartrosis**

**Consideraciones generales**

El primer episodio mal tratado de una hemartrosis condiciona la evolución hacia la artropatía hemofílica con pérdida progresiva de funcionalidad que puede llegar a ser total. Las hemartrosis experimentan un signo que se denomina “aura” y que se refiere al inicio del sangrado. Las alteraciones de la mecánica del esqueleto debido al intenso y persistente dolor que generan las hemartrosis, especialmente en las extremidades inferiores, pueden llevar a una artropatía múltiple que afecta a hombros, codos y muñecas por el uso de bastones.

Los objetivos del tratamiento son controlar el dolor, la atrofia muscular, mantener un grado adecuado de movilidad articular, controlar la recurrencia de hemartrosis, y si es posible recuperar la función articular, así como evitar la aparición de artropatía. Al ocurrir una primera o segunda hemartrosis comienzan los cambios en la membrana sinovial, probablemente irreversibles que favorecen el desarrollo de la artropatía (28). Por estos antecedentes es perentorio insistir en la importancia del manejo precoz y efectivo del primer episodio.

### **Hemartrosis Aguda Inicial**

Aquella hemartrosis con menos de dos horas de evolución.

#### **A. Terapia de reemplazo**

##### **a) Dosis inicial:**

- Aumentar factor a 40%-60% (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 40 a 60 UI/kg/dosis en hemofilia B) administrada tan pronto se detecte cualquiera de las molestias descritas, idealmente en su domicilio o apenas llegue al centro asistencial (36).

##### **b) Dosis de mantenimiento:**

- Evaluar al día siguiente. Si la administración de factor es precoz, la hemartrosis puede resolverse sin necesidad de más aporte. El tratamiento debe prolongarse hasta resolución total de la hemartrosis, es decir hasta cese del dolor, recuperación de la movilización articular y ausencia clínica del volumen articular.

##### **c) Criterio de alta:**

- Resuelto el episodio según imágenes ecográficas, idealmente. Si no, con ausencia de aumento de volumen articular y recuperación completa del rango articular preexistente.

#### **B. Terapia asociada**

- Frío local intermitente, sobre la articulación por 15-20 minutos cada 4-6 horas, las primeras 24 horas, para alivio del dolor (37).
- Iniciar tratamiento con fisioterapia. Antes de movilizar comenzar con contracciones isométricas (dentro de las primeras 48 horas), luego movilizar tan pronto como sea posible. Un estudio clínico aleatorizado sugiere realizar ejercicios activos y entrenamiento propioceptivos hasta minimizar signos de sinovitis y adecuada movilidad articular (38).

### **Hemartrosis Aguda Establecida y Recidivante**

Definición *hemartrosis aguda establecida*: Con más de dos horas de evolución

Definición *hemartrosis recidivante*: Se refiere al sangrado ocurrido en una misma articulación en forma repetida, al menos tres hemartrosis en un periodo de cuatro o seis meses (articulación diana).

**A. Terapia de reemplazo:**

**a) Dosis inicial:**

- Aumentar Factor a 40%-60% (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 40 a 60 UI/kg/dosis en hemofilia B). Administrar el Factor deficiente en cuanto llegue el paciente al centro asistencial.

**b) Dosis de mantenimiento:**

- Mantener la dosis diaria para alcanzar un nivel mínimo de 20%, hasta cese del dolor, recuperación de la movilización articular y ausencia clínica del volumen articular.

**c) Criterio de alta:**

- Resuelto el episodio según imágenes ecográficas, idealmente. Si no, con ausencia de aumento de volumen articular y recuperación completa del rango articular preexistente. Esto suele ocurrir luego de 5 días de tratamiento.

**B. Terapia asociada:**

- Frío (Compresas frías) local intermitente, sobre la articulación por 15-20 minutos cada 4-6 horas, las primeras 24 horas, para alivio del dolor.
- Analgesia: Seguir estrategia de analgesia por pasos de Riley et al (39) descrita en la Tabla N° 18:

**Tabla N° 18: Estrategia de analgesia por Pasos (39)**

Paso	Medicación	Dosaje y administración
1	Paracetamol	Hasta 650 mg/dosis o 3250 mg/día
2	Inhibidor COX-2	Celecoxib 100-200 mg una o dos veces/día
3	Paracetamol Codeína o Paracetamol+Tramadol	10 a 20 mg hasta 6 veces al día o 50-100 mg 3 a 4 veces al día.
4	Morfina o equivalente	Formulación de liberación lenta: 20mg dos veces/día; permita dosis de rescate de liberación rápida 10mg 4 veces/día. Incremente la dosis de liberación lenta si la liberación rápida es usada más de 4 veces/día

- Inmovilización transitoria por un máximo de 24 horas, con férula para permitir el inicio precoz de la movilización.
- Inicio de ejercicios isométricos supervisados “idealmente por rehabilitador” en cuanto desaparece el dolor en la extremidad inferior. Iniciar kinesioterapia idealmente desde las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento.
- Punción evacuadora es utilizada frecuentemente en los pacientes pediátricos y adultos, en articulaciones que están a tensión y muy dolorosas con el objeto de disminuir el daño provocado por la persistencia de contenido hemático y para tratar el dolor. Una vez aspirado el contenido se puede inyectar dexametasona 40

mg o betametasona 4 mg por una vez. Este procedimiento debe ser realizado por profesional médico especializado, respetando todas las precauciones de asepsia (40).

- No se identificaron estudios controlados aleatorizados que recomienden uso de glucosamina
- Corticoides intra-articulares: si bien existen series de casos publicadas (41-43) sobre su uso en sinovitis crónica, posterior a vaciamiento articular, y en sinovectomía química y radioisotópica, no se han realizado ensayos controlados aleatorizados que hayan demostrado su eficacia.
- Evaluar necesidad de profilaxis secundaria según criterios establecidos. Reiniciar profilaxis una vez tratado el evento hemorrágico cuando corresponda, evaluando dosis y frecuencia.

### **Hematomas musculares superficiales sin compromiso neurovascular, exceptuando el musculo iliopsoas**

Es la segunda causa de consulta, el primer episodio mal tratado condiciona la evolución y el pronóstico posterior. La magnitud del sangrado muscular es variable, desde algunos escasos milímetros cúbicos a litros, que debe ser cuantificada por estudio de imágenes.

La ubicación del hematoma determina la clínica, pudiendo presentarse en el bíceps braquial, los isquiotibiales (tríceps sural), gastrocnemio, cuádriceps y glúteos. Siempre asegurarse de que no exista compromiso neurovascular.

#### **Hematoma Agudo Inicial**

Fáciles de diagnosticar cuando se ubican en extremidades.

##### **A. Terapia de reemplazo:**

- Elevar Factor a 40 a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 40 a 60UI/kg/dosis en hemofilia B. Generalmente se necesita una segunda dosis a las 24 horas (44-46).

##### **B. Terapia asociada:**

- Frío local intermitente en compresas, sobre la articulación por 15-20 minutos cada 4-6 horas, las primeras 24 horas, para alivio del dolor.
- Inmovilización antálgica según necesidad.
- Comenzar terapia física y rehabilitación tan pronto como el dolor disminuya, para restablecer la fuerza y la función del músculo.
- Ultrasonido pulsátil después de 5 días de inicio de la terapia de reemplazo (45, 46).
- Si aumenta el dolor en cualquier etapa de la terapia, es conveniente reevaluar con imágenes, ya que puede sugerir nuevo episodio de sangrado (1).

##### **C. Criterio de mantenimiento y alta:**

- Se debe mantener niveles hasta desaparición completa de hematoma según imágenes ecográficas.

## Hematoma Establecido

### A. Terapia de reemplazo:

#### a) *Dosis inicial:*

- Aumentar el nivel del Factor a 40 a 60%. Luego dosis de mantenimiento a un nivel de 20% mínimo diario hasta resolución de éste.

### B. Terapia asociada:

- Frío local intermitente, sobre la articulación por 15-20 minutos cada 4-6 horas, las primeras 24 horas, para alivio del dolor
- Reposo las primeras 24 horas, luego cuando corresponda, reiniciar profilaxis y ejercicios supervisados.
- Terapia física y rehabilitación: Ultrasonido y ejercicios progresivos por rehabilitador entrenado. Se recomienda utilizar ultrasonido pulsátil después de 5 días de inicio de la terapia.

### C. Criterio de mantención y alta:

- Se debe mantener niveles hasta desaparición completa de hematoma según imágenes ecográficas.

## Hematoma del músculo iliopsoas y muscular con lesión neurovascular

La expresión clínica del hematoma del músculo iliopsoas no siempre es evidente, pero cuando se manifiesta, los síntomas son similares a un episodio de hemartrosis de cadera, o similar a una apendicitis aguda, incluso con Blumberg positivo (1).

Característicamente el paciente en decúbito presenta flexión de la extremidad ipsilateral del psoas comprometido. El dolor se exagera con la extensión del muslo, y no existe dolor al rotar la cadera (maniobra de Thomas). Puede presentarse con dificultad en la marcha y sensibilidad en la cara antero externa del muslo por compromiso del nervio femorocutáneo y músculo cutáneo externo.

Las complicaciones de las hemorragias del músculo iliopsoas son:

- Parálisis del nervio femoral (37% de los casos)
- Parálisis de músculo cuádriceps
- Pérdida del reflejo rotuliano
- Hipotrofia muscular del cuádriceps
- Flexión de la extremidad que determina un pie equino
- Pseudotumor hemofílico

La recuperación puede tardar meses cuando hay compresión del nervio femoral. Es importante evitar el resangrado y progresar lentamente con la rehabilitación.

Otras localizaciones del hematoma muscular pueden ser:

- Los compartimentos superior posterior y posterior profundo de la parte inferior de la pierna (riesgo de lesiones al nervio tibial posterior y al nervio peroneo profundo).
- El grupo flexor de los músculos del antebrazo (riesgo de contractura isquémica de Volkmann).

#### **A. Terapia de Reemplazo**

##### **a) Tratamiento y dosis inicial:**

Frente a la sospecha:

- Hospitalizar para observación y control del dolor.
- Inmovilización o reposo por 48 a 72 horas
- Iniciar tratamiento inmediato con el factor deficitario elevándolo a 80%.
- Confirmar diagnóstico con estudio de imágenes, idealmente TAC (este examen será de importancia para el seguimiento y decisión de alta) (46-49).

##### **b) Dosis de mantenimiento:**

- Mantener tratamiento hasta resolución del hematoma, evidenciado por imágenes ecográficas, idealmente utilizando TAC.
- **Hemofilia A:** Durante la primera semana, mantener nivel del Factor deficitario entre 30% y 60%, en dosis distribuidas cada 8 ó 12 horas.
- **Hemofilia B:** Durante la primera semana, mantener nivel del Factor deficitario entre 30% y 60% en dosis distribuidas cada 12 horas.
- Durante las siguientes semanas, pasar a dosis cada 24 horas, según evolución.

##### **c) Terapia Física y Rehabilitación:**

- Iniciar a las 24 horas con ejercicios isométricos y aumentar progresivamente la carga de ejercicios, según la evolución.
- Si la extremidad comprometida se mantiene en flexión luego de 24 horas de tratamiento sustitutivo evaluar el uso de tracción de partes blandas.
- Debe mantenerse la rehabilitación con cobertura de terapia sustitutiva hasta lograr la extensión plena de cadera y buena potencia muscular.

##### **d) Criterio de alta:**

- Resolución del cuadro evidenciado por clínica y estudio de imágenes (TAC). No suspender terapia de reemplazo hasta resolución total del hematoma. Evaluar uso de profilaxis transitoria durante 3 meses.

## **Hematurias**

### **Hematuria Alta**

Hematuria no dolorosa es un problema frecuente en pacientes con hemofilia severa. Es raro que se presente antes de los 12 años de edad. La mayoría de los episodios ocurren sin trauma, son de corta duración y ceden espontáneamente con el reposo. Rara vez causan anemia y no son de riesgo vital.

#### **A. Terapia de Reemplazo**

**a) Dosis inicial:**

- Elevar Factor deficitario a 20 a 50%. Puede ser requerida una segunda o tercera dosis en un intervalo de 12 a 24 horas en hemofilia A y cada 24 horas, en Hemofilia B (50).

**b) Criterio de mantenimiento y alta:**

- Siempre estudiar posible causa subyacente. La posibilidad de una patología subyacente (infección, litiasis, tumores) debe ser considerada especialmente en pacientes mayores, con hemofilia leve o moderada, hematuria recurrente, hematuria dolorosa y hematuria que se acompaña de fiebre.
- El tratamiento debe seguir hasta desaparición de la hemorragia microscópica.

**B. Terapia asociada:**

- Reposo estricto en cama.
- Hidratación vigorosa mínimo dos litros al día.
- Agentes antifibrinolíticos están CONTRAINDICADOS por riesgo de obstrucción ureteral.
- Si la hematuria persiste más de tres días, sin signos de mejoría, a pesar de las medidas tomadas deberá estudiarse la causa, mantener hidratación vigorosa y administración de factor de coagulación deficitario.

### **Hematuria Baja**

Esta complicación es poco frecuente en la edad pediátrica.

**A. Terapia de Reemplazo**

**a) Dosis inicial:**

- Elevar factor deficitario 40 %, mantener luego nivel en 20 %, con un intervalo de administración el primer día, cada 8 horas en hemofilia A y cada 12 horas en hemofilia B, y ajustar dosis según evolución.

**b) Criterio de mantenimiento y alta:**

- El tratamiento debe seguir hasta desaparición de la hemorragia microscópica.
- Siempre estudiar posible causa subyacente.

**B. Terapia asociada:**

- Antiinflamatorio - analgésico, sólo si es imprescindible.

### **Epistaxis**

No requiere generalmente terapia de reemplazo y cede con compresión nasal o bien tapón nasal embebido en ácido tranexámico. Si la hemorragia es persistente iniciar dosis de ataque elevando el Factor a 40%. Puede ser necesaria una segunda dosis a las 24 horas.

**A. Terapia Asociada:**

- Reposo.

- Ácido tranexámico: 30-50mg/kg/día via oral repartido en tres dosis por 5 a 7 días.

**Equimosis**

Habitualmente ceden con compresión y frío local, sin requerir terapia de reemplazo. Comúnmente los niños hemofílicos muy activos presentan múltiples equimosis y se acusa erróneamente a los padres de maltrato infantil.

**Sangrado Bucal:**

Causas frecuentes incluyen extracción dental, sangrado gingival a menudo causado por mala higiene bucal, y traumatismo.

Se sugiere usar tratamientos locales para el manejo de la hemorragia, incluyendo:

- Presión directa sobre el área con una gaza húmeda, manteniendo la presión durante al menos 15 minutos
- Suturas para cerrar la herida
- Aplicación de agentes hemostáticos locales
- Antibióticos, en particular en el caso de sangrado gingival debido a mala higiene bucal
- Uso de ácido tranexámico como enjuague bucal

Adicionalmente se sugiere una dieta blanda por unos días, es posible que sea necesaria la terapia de reemplazo del factor.

La Tabla 19 resume las dosis de factores de coagulación en hemorragias que no comprometen la vida de acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia (1).

**Tabla N° 19: Dosis de factores de coagulación en hemorragias que no comprometen la vida (1)**

Tipo de hemorragia		Hemofilia A		Hemofilia B	
		Nivel deseado	Duración (días)	Nivel deseado	Duración (días)
Articular (hemartrosis)		40%-60% (20-30 UI/kg)	1-2, tal vez más si respuesta inadecuada	40%-60% (40-60 UI/kg)	1-2, tal vez más si respuesta inadecuada
Muscular superficial (no iliopsoas) sin compromiso neurovascular		40%-60% (20-30 UI/kg)	2-3, tal vez más si respuesta inadecuada	40%-60% (40-60 UI/kg)	2-3, tal vez más si respuesta inadecuada
Muscular (iliopsoas) y muscular con	Inicial	80%-100% (40-50 UI/kg)	1-2	60%-80% (60-80 UI/kg)	1-2

Tipo de hemorragia		Hemofilia A		Hemofilia B	
		Nivel deseado	Duración (días)	Nivel deseado	Duración (días)
lesión neurovascular o considerable pérdida de sangre	Mantenimiento	30%-60% (15-30 UI/kg)	3-5, a veces más hasta resolución por imágenes y como profilaxis secundaria durante fisioterapia	30%-60% (30-60 UI/kg)	3-5, a veces más hasta resolución por imágenes y como profilaxis secundaria durante fisioterapia
Renal		50% (25 UI/kg)	3-5	40% (40 UI/kg)	3-5

**Sangrado que no conlleva riesgo vital en pacientes con inhibidores**

En pacientes con hemofilia A, inhibidores y bajo respondedores (<5 UB), el Comité de Latinoamérica en la Terapéutica de Grupos con Inhibidores (CLOTTING) sugiere usar dosis altas de FVIII (50-100 UI/kg) en bolo y luego cada 12 a 24 horas hasta que se considere necesario para parar el sangrado (usualmente 1 a 3 días). Si no se controla el sangrado, se puede duplicar la dosis de FVIII o usar los tratamientos de altos respondedores que se detallan posteriormente (32).

Una reciente revisión sistemática Cochrane evaluó la eficacia del factor VII activado recombinante (rFVIIa) comparado con concentrados derivados de plasma humano (concentrado de FVIII o FIX humano o recombinante a altas dosis; concentrado del complejo protrombinico activado [CCPA]; o concentrado del complejo protrombínico no-activado [CCP]) en el tratamiento de sangrado agudo (principalmente hemartrosis) en personas con hemofilia e inhibidores (altos y bajos respondedores). Solo 2 RCTs (n=69) fueron elegibles para el análisis. Ambos tipos de tratamiento mostraron un efecto hemostático similar en los dos RCTs, sin incrementar el riesgo tromboembólico (51)

Los dos ensayos controlados aleatorizados fueron los de Astermark et al. (52) y Young et al. (53). Astermark et al. evaluaron 48 individuos con hemofilia A severa con inhibidores (título medio de inhibidores 8.6 UB/mL), de 8 a 55 años, y con 96 episodios de sangrado articular agudo. Se usaron CCPA 75-100 UI/kg (meta 85 UI/kg) en un bolo único intravenoso vs rFVIIa 90-120 µg/kg (meta 105 µg/kg) como bolo intravenoso repetido luego de 2 horas; ambos tratamientos fueron iniciados luego de una mediana de 2 horas después del inicio de sangrado. A las 6 horas la eficacia fue subjetivamente evaluada por los pacientes como efectiva en 81% de aquellos recibiendo CCPA y 79% de aquellos recibiendo rFVIIa (p=0.06); a las 48 horas la efectividad fue 98% y 85%, respectivamente (p=0.3). Young et al. evaluaron en un ensayo cruzado a 42 individuos con hemofilia A y B con inhibidores (no se especificó niveles) de 1 a 54 años y con sangrado articular. Se usaron 3 tratamientos: rFVIIa 90 µg/kg en

bolo intravenoso a las 0, 3 y 6 horas vs. rFVIIa 270 µg/kg en bolo intravenoso único y seguido de dos infusiones de placebo vs CCPA 75 UI/kg en bolo intravenoso único. Solamente 21 pacientes completaron el tratamiento y fueron analizados. El porcentaje de pacientes que requirió tratamiento adicional luego de 9h de iniciado el tratamiento fueron 9.1%, 8.3% y 36.4%, respectivamente (diferencia no significativa entre los tres brazos; diferencia significativa limítrofe [ $p=0.032$ ] entre CCPA y rFVIIa a 270 µg/kg); el porcentaje de pacientes con respuesta global subjetiva fue 55%, 38% y 27%, respectivamente (diferencia no significativa entre los 3 brazos).

La elección de CCPA o rFVIIa depende de factores específicos de pacientes. En pacientes recientemente diagnosticados con inhibidores y alto respondedores el enfoque general es usar rFVIIa porque CCPA, que contiene una pequeña proporción de factor VIII, podría estimular el incremento de títulos de inhibidores en una respuesta anamnésica (54). El GEG considera que este incremento es pequeño y de poca importancia clínica. En los pacientes con pobre acceso venoso, el uso de CCPA podría ser preferido porque el rFVIIa tiene una vida media corta y requiere infusiones más frecuentes. Estos dos medicamentos han sido utilizados secuencialmente y simultáneamente en pacientes con sangrados refractarios debido a que tienen mecanismos de acción diferentes. Este enfoque debería ser tomado con cuidado por el riesgo de trombosis y debería ser reservado para casos en los que un medicamento solo no resolvió el sangrado. El GEG sugiere empezar a tratar con CCPA y ante sangrados refractarios usar rFVIIa.

Los sangrados refractarios pueden definirse mediante el consenso de Berntorp et al. (55) que incluye persistencia o empeoramiento del dolor, incremento o falta de cambio en la tumefacción/tensión, disminución o falta de cambio en la movilidad respecto al basal, percepción del paciente de sangrado activo y parámetros de laboratorio e imágenes alterados.

#### **Hemartrosis:**

En un poster de un RCT multicéntrico de fase 2 se evaluó la eficacia del factor VII activado recombinante (rFVIIa) NN1731 en 50 hemofílicos A y B mayores de 12 años con 96 episodios de hemartrosis y que tenían inhibidores. El análisis preliminar de eficacia mostró que el 98% de los sangrados articulares fue controlado por el NN1731 en una evaluación combinada de las dosis entre 20 a 80 µg/kg (56).

En una serie de casos en Polonia que incluyó 7 pacientes (3 adultos y 4 niños) con inhibidores de alta respuesta se evaluó el efecto de una dosis de 270 µg/kg de rFVIIa en hemartrosis y sangrado de partes blandas. El tratamiento con rFVIIa detuvo el sangrado en todos los pacientes sin efectos adversos. En la mayoría de casos una dosis única de 270 µg/kg de rFVIIa fue más efectivo que 3 o 4 dosis más bajas (90 µg/kg) y menos traumático para pacientes pediátricos (57).

En otra serie de casos de un estudio multicéntrico en Turquía se evaluó el efecto del CCPA a dosis media de 100 UI/kg en pacientes con hemofilia A e inhibidores. Para las hemartrosis y sangrado de tejidos blandos/músculo, se usó una media de dos dosis de CCPA, y se juzgó que

fue efectivo en 92% de los cursos de tratamiento en sangrado agudo (IC 95% 85% a 97%). No se observó ninguna complicación tromboembólica ni otros efectos adversos (58).

#### **Hemorragia muscular:**

Una revisión sistemática del manejo de los hematomas musculares en pacientes con hemofilia severa e inhibidores (altos respondedores) (59) recomienda que:

- a. Los sangrados musculares menores o moderados deben ser manejados en casa dentro de una hora de iniciado el sangrado o con una inyección de rFVIIa de 270 ug/kg o dos a tres inyecciones de rFVIIa de 90 ug/kg cada una a intervalos de 2-3h o con CCPA 50-100 UI/kg repetida a las 12h de ser necesario.
- b. Los sangrados musculares severos deberían ser supervisados por el centro de tratamiento y debería incluir agentes bypass hasta que la mejora clínica sea observada.

#### ***Balance entre consecuencias deseables y no deseables***

El tratamiento de los sangrados que no conllevan riesgo vital está destinado a evitar un sangrado mayor y a conservar la funcionalidad de las articulaciones, músculos o riñones. La eficacia/efecto del reemplazo de factor es alto y permite controlar los sangrados cuando se interviene tempranamente. En presencia de inhibidores, el uso de CCPA o rFVIIa también está asociado a respuestas por encima del 90% en revisiones sistemáticas, RCTs y series de casos. Adicionalmente, los efectos no deseables son pocos para los factores reemplazados y menores con CCPA o rFVIIa. Por lo tanto, el balance es favorable para los tratamientos de reemplazo.

#### ***Valores y preferencias***

Los pacientes son actores importantes para el manejo temprano de los sangrados que no conllevan riesgo vital; ellos pueden avisar rápidamente a sus médicos acerca de los sangrados y permitir el manejo temprano en casa con mejores desenlaces clínicos. Los sangrados severos necesitan evaluación, tratamiento y monitoreo hospitalario y por lo tanto los pacientes prefieren recibir tratamiento en el hospital. Adicionalmente, mantener la función articular, muscular y renal lo más cercana a lo normal debería ser altamente valorado por los pacientes.

#### ***Uso de recursos***

El reemplazo con factores VIII y IX y el manejo hospitalario en personas con sangrados severos son caros. El uso de tratamientos bypassantes (CCPA y rFVIIa) en pacientes con inhibidores y altos respondedores es sustancialmente más caro que el tratamiento de pacientes sin inhibidores.

#### ***Aceptabilidad y viabilidad***

El reemplazo de factores VIII y IX es aceptado por los pacientes con hemofilia, familiares y sus médicos pues produce un efecto positivo en corto tiempo. Existe disponibilidad de CCPA y rFVIIa en el medio peruano, y por lo tanto es una recomendación viable el uso de estos agentes en aquellos pacientes con inhibidores.

## Prevención de Complicaciones

- **Conceptos generales/específicos**

### **Profilaxis en pacientes hemofílicos**

La profilaxis es el tratamiento con concentrado de factor que se aplica vía intravenosa a fin de prevenir posibles hemorragias. La profilaxis fue concebida a partir de la observación que los pacientes con hemofilia moderada y nivel de factor de coagulación  $>1$  UI/dL rara vez padecen hemorragias espontáneas y tienen una mejor preservación de la función articular (1).

**La profilaxis primaria** es el tratamiento regular y continuo que comienza a aplicarse ante la ausencia de una enfermedad articular osteo-cartilaginosa documentada, determinada mediante un examen físico y/o estudios con imágenes, y antes de que exista evidencia clínica de una segunda hemorragia en alguna articulación grande, a partir de los 3 años.

**La profilaxis secundaria** es el tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido 2 o más hemorragias en alguna articulación grande y antes del inicio de una enfermedad articular documentado mediante un examen físico y estudios con imágenes.

**La profilaxis terciaria** se brinda después de la aparición de la enfermedad articular.

**El tratamiento a demanda** es el que se aplica cuando hay evidencia clínica de una hemorragia en aquellos pacientes sin profilaxis (1).

- **Presentación de las pregunta y resumen de la evidencia identificada**

**Pregunta 6: ¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?**

### **Recomendación:**

Sugerimos realizar profilaxis con protocolo Malmö (25-40 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) o Utrecht (15-30 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) en forma domiciliaria, ya que este es ampliamente aceptado por el paciente, mejora su calidad de vida y permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular. En casos de problemas de acceso venoso en niños pequeños, se sugiere el protocolo individualizado y escalonado Canadiense (50 UI/kg/día una vez a la semana inicialmente en hemofilia A). (Recomendación condicional a favor).

### **Evidencia encontrada**

Esta pregunta está respondida en la GPC de Chile. Adicionalmente se procedió a actualizar la información mediante una revisión sistemática en Pubmed, Embase, y la biblioteca Cochrane. La selección de estudios, extracción de información y evaluación de riesgo de sesgo fue realizada independientemente por dos investigadores. Se encontraron 188 resúmenes potenciales. Luego del tamizaje inicial se escogieron 51 artículos para evaluación en texto completo. Finalmente se escogieron 43 estudios con información potencial (2 Revisiones sistemáticas, 6 Ensayos clínicos aleatorizados, 10 estudios de Costo-efectividad, 3 cohortes, 1 transversal, 10 revisiones narrativas y 11 series de casos). Solo hacemos referencia a aquellos estudios con información que responda la pregunta de investigación.

La Federación Mundial de Hemofilia el año 2012 (1) recomienda dos protocolos de esquema para profilaxis primaria:

- Protocolo Malmö: 25-40 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B.
- Protocolo Utrecht: 15-30 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B.

Si se tiene dificultad en el acceso venoso, en particular en niños <2 años, se recomienda utilizar el esquema escalonado (protocolo Canadiense) (Tabla 20). Feldman et al. 2006 (60) en un seguimiento de 25 pacientes a 4 años encontraron un tiempo medio de escalamiento al paso 2 en 3.42 años y un promedio de 1.2 sangrados articulares por año-persona, el estudio articular al final del seguimiento fue normal o casi normal. Dodd et al. en 2012 (61) encontraron desenlaces clínicos similares (falla de profilaxis 43% vs 56%) en el protocolo canadiense comparado con el esquema tradicional.

**Tabla N° 20: Dosis de factor VIII según Protocolo escalonado Canadiense (60)**

<b>Dosis y frecuencia de infusiones de factor VIII</b>
Paso 1: 50 unidades/kg una vez a la semana
Paso 2: 30 unidades/kg dos veces por semana
Paso 3: 25 unidades/kg en días alternados (puede incrementarse en dosis de 5 unidades/kg si persiste el sangrado)

Profilaxis individualizada y escalonada: Series de casos (62, 63) sugieren que estas modalidades de tratamiento son factibles y previenen el daño articular, aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorios y controlados, comparándolos con tratamiento intensivo.

El comportamiento en cuanto a la frecuencia de sangrado en cada niño es distinto, por lo tanto, es importante realizar un tratamiento de profilaxis en forma individualizada. Se recomienda comenzar con un régimen progresivo, es decir partir con una dosis a la semana y evaluaciones clínicas dos veces por semana para conocer el patrón de sangrado del menor. Luego se podrá ir aumentando la frecuencia de la profilaxis durante la semana según la evolución particular. Si es necesario se llegará a la frecuencia semanal full, que es de tres veces a la semana para hemofilia A y dos a la semana para hemofilia B. Esta conducta permite iniciar

un tratamiento racional y no caer en programas profilácticos innecesarios de alto costo. Un ejemplo de este tipo de profilaxis es el individualizado canadiense (60).

Tratamiento domiciliario: Idealmente esta terapia se puede llevar a cabo en el hogar, ya que el factor o productos liofilizados pueden almacenarse en el refrigerador. Además, esto asegura autonomía y mejor calidad de vida para el paciente. No obstante, es muy importante el adiestramiento que reciben los cuidadores, en cuanto a conocimientos y técnicas. Una serie de casos describe que el tratamiento domiciliario no se asocia a efectos adversos serios y es ampliamente aceptado por los pacientes. Este modelo de atención es ampliamente aceptado en el mundo, existiendo consenso de que mejora la calidad de vida de los pacientes y que permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular (60).

Existe evidencia que respalda el uso de profilaxis. La revisión sistemática de Iorio et al. 2011 (64) encontró dos RCTs que compararon terapia estándar con terapia a demanda encontrando diferencia significativa a favor de la terapia estándar. Adicionalmente Tehrani et al. en un RCTs de 2012 (65) encontraron una disminución de 6.2 a 4.1 hemartrosis al año con la profilaxis y Verma et al. en un RCT de 2016 (66) encontraron una disminución de hemartrosis de 0.48 a 0.08.

La profilaxis con factores VIII y IX es aceptada por los pacientes con hemofilia, familiares y sus médicos pues previene sangrado y daño articular además de la aparición de inhibidores. La disponibilidad de los factores en forma constante puede asegurar la viabilidad de los tratamientos profilácticos continuos, especialmente para la profilaxis primaria.

#### ***Balance entre consecuencias deseables y no deseables***

La profilaxis primaria permite disminuir el riesgo de sangrado, preservar la funcionalidad de las articulaciones y otros órganos y disminuir el riesgo de formación de inhibidores. La profilaxis secundaria puede mejorar el curso de la enfermedad. Los riesgos asociados con la administración de factores de coagulación son mínimos. El balance es favorable a la administración de concentrados de FVIII o FIX.

#### ***Valores y preferencias***

Los pacientes prefieren tener la menor cantidad de complicaciones posibles asociadas con la enfermedad. La profilaxis primaria en particular disminuye estos riesgos significativamente; la profilaxis secundaria aminora las complicaciones asociadas a sangrados.

#### ***Uso de recursos***

En la revisión posterior a la fecha de la guía Chilena, para Hemofilia A Gringeri et al. en 2010 (38) calcularon un ICER de \$7537 para la profilaxis primaria (Estudio ESPRIT); Kip et al. en 2014 (67) calcularon un 90% de probabilidad de que la profilaxis primaria sea costo-efectiva; Ordoñez Molina et al. en 2014 (68) calcularon un ahorro de US\$ 870,778 en 10 años; Tagliaferri et al. en 2015 (69) encontraron un ICER para profilaxis secundaria de € 51,202/QALY (€ 45,432/QALY con costos indirectos). Para Hemofilia B, Ordoñez-Molina et al. en 2014 (70) calcularon un ICER de \$1056 para sangrado y \$12512 para artropatía. En el Perú hasta la fecha

de la búsqueda no se encuentran estudios de costo efectividad de la profilaxis primaria, en el cual se utilicen costos nacionales.

### ***Aceptabilidad y viabilidad***

La profilaxis con factores VIII y IX es aceptada por los pacientes con hemofilia, familiares y sus médicos pues previene sangrado y daño articular además de la aparición de inhibidores. La disponibilidad de los factores en forma constante puede asegurar la viabilidad de los tratamientos profilácticos continuos, especialmente para la profilaxis primaria.

### **Pregunta 7: ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos?**

#### **Recomendación**

Una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores y mejora el pronóstico de la artropatía. Se recomienda que todos los pacientes con actividad del factor plasmático <2%, edad menor de 3 años y máximo una hemartrosis se integren a profilaxis primaria (Recomendación fuerte a favor).

Se sugiere mantener la profilaxis primaria a lo menos hasta los 20 años de edad (Recomendación condicional a favor).

A pacientes con hemofilia severa que no cumplen criterios para iniciar profilaxis primaria, que presenten hemartrosis de repetición, daño articular o hemorragias graves se sugiere incluirlos en profilaxis secundaria, independientemente de la edad hasta los 20 años. (Recomendación condicional a favor).

#### ***Evidencia encontrada***

Esta pregunta está respondida en la guía Chile 2013. La actualización de la búsqueda desde 2010 no encontró ninguna referencia nueva. No se realizaron tablas de resumen GRADE por no haber información relevante para construirlas.

Se define como profilaxis al tratamiento inyectable endovenoso de concentrado de factor en forma regular con anticipación a fin de prevenir las hemorragias. El fundamento de la profilaxis primaria es impedir el daño articular y de la secundaria detener o minimizar este daño.

#### **A. Profilaxis Primaria:**

Terapia a largo plazo regular y continua (durante 52 semanas/año o por lo menos de 48 sem/año hasta la edad adulta) antes del inicio del daño articular, y que comienza antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente, o antes de los 3 años.

Una revisión sistemática Cochrane (64) identificó 6 ensayos clínicos aleatorizados (142 participantes) que compararon el tratamiento profiláctico vs el tratamiento según demanda (factor VIII), demostrando en 2 ensayos aleatorizados paralelos (n=105 entre ambos) de largo seguimiento (9 o 10 años) y en niños (menores de 30 meses o menores de 7 años) un RR de 0.3 (95%CI 0.12 a 0.76) para todo tipo de sangrado, RR 0.22 (95%CI 0.08 a 0.63) para sangrado de

articulaciones a favor del tratamiento profiláctico. Adicionalmente, encontró que una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores y ayuda a prevenir las hemorragias con riesgo vital.

Múltiples estudios de cohorte son consistentes con estos hallazgos, y respaldan la efectividad de la profilaxis primaria para disminuir la incidencia de eventos hemorrágicos y pronóstico de la artropatía, respecto del tratamiento a demanda precoz (71-76).

Diferentes estudios de cohortes concluyeron que el número de hemorragias antes de comenzar con la profilaxis tiene un valor predictivo mayor a la edad en que ésta se inicie (77-80).

**Criterio de inicio:** En un ensayo controlado aleatorizado de Manco-Johnson et al. 65 niños con hemofilia A sin inhibidores menores de 30 meses, con actividad del factor plasmático <2%, y dos o menos hemartrosis fueron estudiados; la profilaxis con factor VIII recombinante (rFVIII) previno el daño articular y disminuyó la frecuencia de hemorragias articulares (81). Otro ensayo controlado aleatorizado de Gringeri et al. evaluó 45 niños con hemofilia sin inhibidores entre 1 y 7 años, con actividad del factor plasmático <1% y dos o menos hemartrosis; la profilaxis con rFVIII previno sangrados articulares y artropatía (38). Estudios de cohorte han demostrado que el inicio de la profilaxis antes de los 2 años de edad o como máximo después de ocurrida la primera hemartrosis está asociado a mejores resultados a largo plazo (76, 80, 82, 83).

**Discontinuación de la profilaxis:** Un estudio de cohorte de 80 pacientes daneses y holandeses con hemofilia A y B severa sin inhibidores que recibieron profilaxis desde la niñez (84) sugiere que no hay diferencia significativa entre interrumpir la profilaxis permanentemente (35% del total) a una edad mediana de 21.5 años y no interrumpirla, en términos de score clínico (mediana 4.0 [rango intercuartil 0.8-6.3] vs 3.0 [1.0-6.0], respectivamente), score radiológico Petterson (13 [0.8-23.5] vs 13 [5.0-23.0], respectivamente) y frecuencia de sangrado articular por año (3.2 [0.9-6.0] vs 1.8[0.0-3.0], respectivamente). En la gran mayoría de las publicaciones aparecen porcentajes no despreciables de pacientes que discontinúan definitivamente o transitoriamente la profilaxis lo que hace aún más difícil la decisión de elegir el periodo del término de ésta. Por otro lado, estos pacientes que han discontinuado la profilaxis son aquellos que han tenido una frecuencia menor de sangrado lo que los ha llevado tomar esa conducta.

Sin embargo, un estudio de cohorte reciente de 66 pacientes holandeses con hemofilia A severa sin inhibidores evaluó los efectos a largo plazo de interrumpir profilaxis (85). Un 26% de los pacientes habían interrumpido profilaxis a una mediana de 21.5 años de edad y por una mediana de 10 años de duración; un 59% continuó con profilaxis. Aunque los porcentajes de sangrado autoreportado y las limitaciones funcionales fueron similares entre los grupos que interrumpieron y los que continuaron la profilaxis (Porcentaje de sangrado articular anual 1.5 vs 1.2; y score de lista de actividades en hemofilia 84 vs 84, respectivamente), la evaluación objetiva del estado de la articulación mostró artropatía incrementada luego de 10 años de tratamiento a demanda en pacientes que interrumpieron profilaxis comparado con aquellos

que continuaron profilaxis (score de salud articular en hemofilia 23 vs 14, y score Petterson 16 vs 5, respectivamente;  $p < 0.01$ ). La Federación Mundial de la Hemofilia señala que aún se necesita de mayor evidencia para recomendar a qué edad se debe discontinuar la profilaxis primaria (1).

Debido a la falta de evidencia que demuestre la mejor edad para discontinuar la profilaxis, es que los expertos de esta guía señalan que la profilaxis primaria, se debe mantener a lo menos hasta los 20 años de edad y posteriormente debe proporcionarse tratamiento a demanda o iniciar profilaxis secundaria según criterios establecidos.

Otros criterios de inclusión para profilaxis primaria son:

- 1) Hemofilia severa en un paciente inquieto que presente múltiples hematomas musculares (no equimosis) especialmente en cabeza.
- 2) Hemofilia severa posterior a una hemorragia intracerebral fuera del periodo de recién nacido.

#### **B. Profilaxis secundaria:**

Terapia a largo plazo, regular y continua (durante 52 semanas por año o por lo menos de 48 semanas por año hasta la edad adulta), luego de la segunda hemorragia articular, o después de los tres años de edad.

**Criterio de inicio:** Se realizará a todo paciente en el cual ya existe daño articular y que no entre en el grupo anterior de profilaxis primaria. Series de casos sugieren que la profilaxis secundaria continua, si bien no revierte el daño articular, puede mejorar el curso de la enfermedad (83).

Las dosis son las mismas que las de profilaxis primaria.

#### **Criterios de inclusión de profilaxis secundaria:**

- 1) Niño con hemofilia severa que no inicio profilaxis primaria por cualquier causa.
- 2) Paciente adulto con hemofilia severa y con eventos hemorrágicos frecuentes (3 o más hemartrosis en la misma articulación en tres meses seguidos) [84] que lo mantienen en reposo continuo y con un alto consumo mensual de factor.

#### ***Balance entre consecuencias deseables y no deseables***

La profilaxis primaria permite disminuir el riesgo de sangrado, preservar la funcionalidad de las articulaciones y otros órganos y disminuir el riesgo de formación de inhibidores. La profilaxis secundaria puede mejorar el curso de la enfermedad. Los riesgos asociados con la administración de factores de coagulación son mínimos. El balance es favorable a la administración de concentrados de FVIII o FIX.

#### ***Valores y preferencias***

Los pacientes prefieren tener la menor cantidad de complicaciones posibles asociadas con la enfermedad. La profilaxis primaria en particular disminuye estos riesgos significativamente; la profilaxis secundaria aminora las complicaciones asociadas a sangrados.

#### ***Uso de Recursos***

La profilaxis continua demanda un gasto significativo de recursos en los sistemas de salud. No existe evidencia sólida respecto a una edad de discontinuación de la profilaxis. Sin evidencia de desenlaces similares entre aquellos que discontinúan y aquellos que continúan, se espera que el gasto de recursos siga siendo importante.

#### ***Aceptabilidad y viabilidad***

La profilaxis con factores VIII y IX es aceptada por los pacientes con hemofilia, familiares y sus médicos pues previene sangrados, daño articular y de órganos y la aparición de inhibidores. La disponibilidad de los factores en forma constante puede asegurar la viabilidad de los tratamientos profilácticos continuos, especialmente para la profilaxis primaria.

#### **Pregunta 8: ¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y menor?**

##### **Recomendaciones:**

Sugerimos realizar cirugías mayores y menores en un centro de referencia para tratamiento de reemplazo del factor del paciente que padece de hemofilia por ser éstas de alto riesgo. (Recomendación condicional a favor).

Sugerimos realizar estudio de inhibidores previo a cualquier cirugía y monitorización del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía (Recomendación condicional a favor).

Aunque la evidencia es limitada, sugerimos dar tratamiento en los pacientes con inhibidores en la mayoría de casos con CCPA y rFVIIa si no hay respuesta a CCPA o si es hemofilia B con respuesta alérgica al factor IX y se sugiere empezar inmediatamente antes de cirugía menor o mayor (Recomendación condicional a favor).

#### ***Evidencia encontrada***

Esta pregunta está respondida en la GPC de Chile. Adicionalmente se procedió a actualizar la información mediante una revisión sistemática en Pubmed, Embase, y la biblioteca Cochrane. La selección de estudios, extracción de información y evaluación de riesgo de sesgo fue realizada independientemente por dos investigadores. Se encontraron 159 resúmenes potenciales. Luego del tamizaje inicial se escogieron 28 artículos para evaluación en texto completo. Finalmente se escogieron 22 estudios con información potencial (1 Revisión sistemática, 2 Revisiones narrativas y 19 Series de casos). Solo hacemos referencia a aquellos estudios con información que responda la pregunta de investigación.

La Tabla 21 de Mingot-Castellano et al. (86) describe la clasificación de cirugías menores y mayores en hemofílicos:

Tabla N° 21: Cirugías mayores y menores en hemofílicos (86)

Cirugía Mayor	Cirugía Menor
Extracción dental múltiple	Colocación de catéter central
Sinovectomía	Marcapaso
Reemplazo articular total	Desbridamiento de heridas
Amputación de miembro	Radiosinovectomía
Fijación de fractura ósea	Herniorrafía
Desbridamiento de hueso o tejido por infecciones	Lipoma
Osteotomía	Hidrocele
Artrodesis	Circuncisión
Pseudotumor	Cistoscopia
Fasciotomía	Cataratas
Osteosíntesis	Pleurocentesis
Toracotomía	Artroscopia
Trasplante de córnea	Aspiración con aguja fina
Resección de tumor de vejiga	Colangiopancreatografía
Trasplante hepático	Colonoscopia con biopsia
Cirugía Cardíaca	Gastroduodenoscopia con biopsia
Drenaje peritoneal	Hemorroidectomía
Hematoma retroperitoneal	Colecistectomía
Embolectomía	Adenoidectomía
Drenaje de hematoma en cavidad oral	Broncoscopia con biopsia
	Extracción de un solo diente
	Intervención de lecho ungüal
	Injerto de piel

### Odontología

El paciente hemofílico, a partir de los dos años, debe iniciar controles periódicos con odontólogo general, quien educará para la incorporación de hábitos de higiene bucodental. Los procedimientos invasivos y las exodoncias son la principal de la causa de uso de factores antihemofílicos en odontología.

Exámenes de rutina y limpiezas no profundas no requieren terapia de reemplazo.

#### **A. Terapia de reemplazo**

Limpieza mayor o anestesia de bloqueo para obturaciones o tratamiento de conducto:

**a) Dosis inicial:** Eleve el Factor a un 20- 30 %. Una sola dosis.

**b) Terapia Asociada:**

- Reposo
- Régimen Blando
- Ácido tranexámico: 30-50mg/kg/día repartido en tres dosis por 5 a 7 días.

Extracciones dentales:

**a) Dosis inicial:**

- Piezas temporales, elevar el factor a un 20- 30 %.
- Piezas definitivas aumentar factor al menos en 40%.
- Una sola dosis diaria y repetir a las 24 horas.

**B. Terapia Asociada:**

- Reposo
- Ácido tranexámico: 30-50mg/kg/día repartido en tres dosis por 10 días.
- Sellante de fibrina.
- En la caída de los dientes temporales utilizar hielo y presión. Puede complementarse con un algodón embebido en ácido tranexámico, y/o oral por dos a tres días. En casos excepcionales será necesario utilizar terapia de reemplazo.

**Cirugías**

**Procedimientos quirúrgicos mayores:**

Idealmente las cirugías si son mayores debieran realizarse en un centro de referencia para tratamiento del paciente que padece de hemofilia. El lugar donde se realicen estos tratamientos debe ser capaz de realizar estudio de inhibidores y medición del nivel del Factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía con la idea de disminuir riesgos y optimizar el consumo de los liofilizados de factores

Previo a cualquier procedimiento invasivo y cirugía debe administrarse la infusión del factor. No es necesario administrarlo desde el día anterior, sino inmediatamente antes del procedimiento.

Para la hemofilia A y B se debe elevar el nivel calculado de Factor al 80 a 100% y mantener un nivel del Factor al menos en 50%, por lo menos durante los próximos 4 días.

Mantener un nivel apropiado de Factor VIII o IX durante 10 a 14 días para cirugías mayores, y hasta de 6 semanas para procedimientos ortopédicos.

**Procedimientos quirúrgicos menores:**

Se debe infundir Factor VIII o IX antes de realizar procedimientos diagnósticos invasivos, tales como punciones lumbares, determinación de gases arteriales, broncoscopía con lavado o biopsia y endoscopía digestiva con biopsia. Mantener un nivel apropiado de Factor VIII o IX durante 5 a 7 días para cirugías menores.

En la revisión posterior a la fecha de la Guía Chilena, Coppola et al. en una revisión sistemática del 2015 (87) encontraron 4 estudios, todos anteriores a la guía chilena, dos sin inhibidores en extracciones dentales de Walsh 1971 (6g de epsilon-aminocaproic acid [EACA] inmediatamente después de colocar el tratamiento específico una hora antes de la extracción

dental y luego cada 6h por 7-10 días, logrando 50% de elevación del factor deficiente) y Forbes 1972 (ácido tranexámico 1 g 3v/d desde 2 horas antes de la extracción dental y luego por 5 días, una hora antes de recibir el factor deficiente) y dos con inhibidores de Shapiro 1998 (35 µg/kg vs 90 µg/kg de rFVIIa cada 2h por 48h y luego cada 2-6h por 3 días, seguidos por 90 µg/kg rFVIIa como mantenimiento) y Pruthi 2007 (90 µg/kg rFVIIa en bolo seguido de bolos cada 2h durante cirugía y los primeros 5 días y cada 4 h hasta completar 10 días, comparado con infusión continua de 50µg/kg/hora por los primeros 5 días y de 25µg/kg/hora hasta completar 10 días). Concluyen que la evidencia aún es insuficiente para hacer alguna recomendación.

La guía Chilena 2013 (12) recomienda en el caso de pacientes hemofílicos con inhibidores que vayan a cirugía las siguientes dosis de CCPA o rFVIIa (Tablas 22 a 24):

**Tabla N° 22: Dosis de CCPA en cirugía de pacientes con inhibidores (12)**

<b>DOSIS RECOMENDADAS CCPA</b>			
<b>Tipo Cirugía</b>	<b>Dosis Preoperatoria</b>	<b>Días 1-5</b>	<b>Días 6-15</b>
<b>Cirugía menor</b>	50-75 U/kg	50-75 U/kg cada 12-24h	
<b>Cirugía mayor</b>	75-100 U/kg	75-100 U/kg cada 8-12h	75-100 U/kg cada 12 h
Dosis diaria máxima: 250 U/kg.			

**Tabla N° 23: Dosis de rFVIIa en cirugías para pacientes adultos con inhibidores (12)**

<b>DOSIS RECOMENDADAS rFVIIa</b>			
<b>Tipo Cirugía</b>	<b>Dosis Preoperatoria</b>	<b>Días 1-5</b>	<b>Días 6-15</b>
<b>Cirugía menor</b>	90-120 µg/kg	Día 1: 90-120 µg/kg cada 2 h las primeras 4 dosis.  Días 1-2: misma dosis cada 3-4 h.  Días 3-5: misma dosis cada 3-6 h	
<b>Cirugía mayor</b>	120 µg/kg (*)	Día 1: 90-120 µg/kg cada 2h (*)  Día 2: misma dosis cada 2-3 h.  Días 3-5: misma dosis cada 4 h.	90-120µg/kg  cada 6 h.

(\*)Existen protocolos con esta primera dosis más elevadas

**Tabla N° 24: Dosis de rFVIIa en cirugías para pacientes pediátricos con inhibidores (12)**

DOSIS RECOMENDADAS rFVIIa			
Tipo Cirugía	Dosis Preoperatoria	Días 1-5	Días 6-15
Cirugía menor	120-150 µg/kg (*)	Día 1: 120-150 µg/kg cada 1,5-2 h. las primeras 4 dosis (*). Días 1-2: misma dosis cada 2-4h. Días 3-5: misma dosis cada 3-6 h.	
Cirugía mayor	120-270 µg/kg (*)	Día 1: 120-270 µg/kg cada 1,5-2 h. las primeras 4 dosis Día 1-2: 120-150 µg/kg cada 2 h. Día 3-5: 120-150 µg/kg cada 3-4 h.	120-150 µg/kg cada 6 h.

(\*)Existen protocolos con esta primera dosis más elevadas

***Balance entre consecuencias deseables y no deseables***

El manejo perioperatorio permite disminuir el riesgo de sangrado durante la cirugía. Los riesgos asociados con la administración de factores de coagulación son mínimos. El balance es favorable a la administración de concentrados de FVIII o FIX.

***Valores y preferencias***

Los pacientes prefieren tener la menor cantidad de complicaciones posibles asociadas con la enfermedad. El manejo perioperatorio disminuye los riesgos y las complicaciones de manera significativa.

***Uso de recursos***

El manejo perioperatorio permite reducir el costo de los sangrados y otras posibles complicaciones, a pesar de que no está estudiado el impacto específico asociado a la cirugía y extracciones dentales.

***Aceptabilidad y viabilidad***

El manejo perioperatorio es aceptado por los pacientes con hemofilia, familiares y sus médicos pues previene sangrado y complicaciones. La disponibilidad de los factores en forma constante puede asegurar la viabilidad de los tratamientos perioperatorios.

**d. Seguimiento y monitoreo del paciente**

Para los efectos de esta guía no se consideraron preguntas de seguimiento ni monitoreo.

#### **V. Plan para la actualización de la GPC**

La presente guía tiene una validez de dos años, al acercarse el fin de ese período se procederá a una revisión sistemática de la literatura para su actualización luego de la cual se decidirá si se actualiza la guía o se procede a realizar una nueva versión de acuerdo a la cantidad de información nueva que se encuentre.

#### **VI. Plan para evaluación y monitoreo de la GPC**

Se establecerán indicadores para el monitoreo del cumplimiento de la guía:

- Porcentaje anual de pacientes hemofílicos en profilaxis primaria
- Porcentaje anual de pacientes hemofílicos en profilaxis secundaria
- Edad promedio de inicio de profilaxis por año
- Porcentaje anual de pacientes que desarrollaron hemartrosis antes del inicio de profilaxis.
- Porcentaje anual de pacientes hemofílicos que reciben tratamiento bypass (CCPA y rFVIIa)

## VII. Referencias

1. The Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the Management of Hemophilia. 2nd Edition 2012.
2. Hospital Nacional Dos de Mayo, Ministerio de Salud. Guías de Práctica Clínica: Hemorragias en Hemofilia. Lima 2010.
3. Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica. Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015
4. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Oxman AD, Savovic J, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10.
6. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from: <http://www.g-i-n.net>
7. Rocino A, Coppola A, Franchino M, et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014; 12: 575-98.
8. Secretaria de Salud de México. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en Adultos, México. México DF 2010.
9. Fundación de la Hemofilia. Guía de Tratamiento de la Hemofilia; Consenso de Médicos especialistas en Hemofilia de la República Argentina. Buenos Aires 2011.
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia-Guía Terapéutica. Madrid 2012.
11. Secretaria de Salud de México. Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, México. México DF 2009, Actualización 2012.
12. Ministerio de Salud. Guía Clínica Hemofilia. Santiago: Ministerio de Salud de Chile, 2013
13. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores. Bogotá 2015.
14. Australian Health Minister' Advisory Council. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. 2006.
15. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders-A UK haemophilia center Doctors' Organization (UKHCDO). *Haemophilia* 2008; 14: 671-84.
16. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149: 498-507.
17. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Tratamento das coagulopatias hereditárias. Brasília DF 2006.
18. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-35.

19. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-25.
20. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FWG, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ* 2012;344:e2707 doi: 10.1136/bmj.e2707
21. Bansal D, Oberoi S, Marwaha RK, Singui SC. Approach to a Child with Bleeding in the Emergency Room. *Indian J Pediatr* 2013; 80(5):411–20.
22. Borhany M, Shamsi T, Moiz B, Hasan K, Hamshi KZ, Ayyub M, et al. Guidelines on the laboratory diagnosis of congenital bleeding disorders in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2012; 62: 477-86
23. Karaman K, Akbayram S, Garipardic M, Oner AF. Diagnostic evaluation of our patients with hemophilia A: 17-year experience. *Turk Pediatri Ars* 2015; 50: 96-101.
24. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Richey Neuman W. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011; 17: 494-9.
25. Kitchen S et al. *World Federation of Hemophilia, 2010. Montreal, 2nd Edition*
26. GeneReviews® [Internet]. Konkle BA, Josephson NC, Nakaya Fletcher S. 2000 Oct 2 [Updated 2014 Jun 5].)
27. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1935-9. doi: 10.1111/jth.12672.
28. Timmer MA, Pisters MF, de Kleijn P, de Bie RA, Fischer K, Schutgens RE. Differentiating between signs of intra-articular joint bleeding and chronic arthropathy in haemophilia: a narrative review of the literature. *Haemophilia* 2015; 21: 289-96.
29. Melchiorre D, Linari S, Morfini M, Matucci-Cerinic M. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: the utility of a score. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: A540.
30. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia* 2013; 19: 790-8.
31. Keshava SN, Gibikote S, Doria AS. Imaging Evaluation of Hemophilia: Musculoskeletal Approach. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 880–93.
32. Perez Bianco R, Castro Ozelo M, Ribeiro Villaca P, Solano MH, Jimenez Cruz G, Martinez Murillo C, et al. Diagnosis and treatment of congenital hemofilia with inhibitors: a Latin American perspective. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 227-42.
33. Liu Y, Zhang L, Santoro C, Song J, Rodriguez A, Wang L. Rituximab for treating inhibitors in people with inherited severe hemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 4;(4):CD010810. doi: 10.1002/14651858.CD010810.pub2.
34. Athale AH, Marcucci M, Iorio A. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 24;(4):CD010561. doi: 10.1002/14651858.CD010561.pub2
35. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, et al. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and

- conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012; 18: 158-65.
36. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011; 17: 383-92.
  37. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14: 823-7.
  38. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, and the ESPRIT study group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700-10.
  39. Riley RR, Witkop M, Hellman E, Akins S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia* 2011; 17: 839-45.
  40. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 423.
  41. Rodríguez-Merchán EC, Villar A, Orbe A, Magallón M. [Intra-articular methylprednisolone therapy in chronic hemophilic synovitis of the knee] [Article in Spanish] *Rev Clin Esp* 1994; 194: 480-2.
  42. Fernández-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, López J, Aoun R. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia. *Clin Orthop Relat Res* 1997; (343): 25-9.
  43. Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy. *Am J Hematol* 1988; 27: 26-9.
  44. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surgery* 1983; 65-B: 19-23.
  45. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16: 926-31.
  46. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia clinical features and treatment. *J Bone Joint Surgery* 1987; 69-B: 100-2.
  47. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders- -experience from one centre. *Haemophilia* 2003; 9: 721-6.
  48. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005; 11: 463-7.
  49. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996; (328): 19-24.
  50. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16: 683-5.
  51. Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A. Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD004449. DOI: 10.1002/14651858.CD004449.pub4.
  52. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. Arandomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109: 546-51.

53. Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 ug/kg-dose rFVIIa vs. standard 90 ug/kg-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia* 2008; 14: 287-94.
54. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016 Published Online February 17, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X)
55. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewing N, Gringeri A, Negrier C, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011; 17: e202-e210.
56. de Paula EV, Kavakli K, Mahlangu J, Ayob Y, Lentz SR, Morfini M, et al. Safety and preliminary efficacy of recombinant activated FVII analog (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital hemophilia patients with inhibitors. *American Society of Hematology Conference 2010*, paper 31391.
57. Laguna P, Mital A. Single Higher Dose of Recombinant Activated Factor VII in the Treatment of Hemorrhages in Patients with Hemophilia Complicated by Inhibitors. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21: 519–24.
58. Zulfikar B, Aydogan G, Salcioglu Z, Oner AF, Kavakli K, Gursel T, et al. Efficacy of FEIBA for acute bleeding and surgical haemostasis in haemophilia A patients with inhibitors: a multicentre registry in Turkey. *Haemophilia* 2012; 18: 383–91.
59. Sorensen B, Benson GM, Bladen M, Classey S, Keeling DM, McClaughlin P, et al. Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world. *Haemophilia* 2012; 18: 598–606.
60. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, Robinson S, Luke KH, Wu JK, Gill K, Lillicrap D, Babyn P, McLimont M, Blanchette VS; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006 Jun;4(6):1228-36.
61. Dodd C, Watts RG. A comparison of traditional vs. Canadian tailored prophylaxis dosing of prophylactic factor infusions in children with haemophilia A and B in a single hemophilia treatment center. *Haemophilia*. 2012 Jul;18(4):561-7. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02741.x.
62. van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, Nieuwenhuis HK. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol*. 2001 Mar;112(3):561-5.
63. Feldman B et al. Final results from the Canadian hemophilia dose escalation prophylaxis trial *J Thromb Haemost* 2003; 1(Suppl. 1): Abstract 219
64. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AKC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD003429. DOI: 10.1002/14651858.CD003429.pub4.
65. Tehrani Tarighat S, Faranoush M, Ravanboud R, Ala F. A tailored primary prophylaxis program with escalation for severe hemophilia A in Iran WFH 2012 World Congress [Poster] disponible en: <http://www.postersessiononline.eu/eng/congreso.asp?cod=132412135>
66. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, Ramesh A, Charles D, Vinod KV, Harichandra Kumar KT. A randomized study of very low-dose factor VIII

- prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016 May;22(3):342-8. doi: 10.1111/hae.12838.
67. Kip M, van dB, Fischer K, Tamminga R, Lepage-Nefkens I. Cost Effectiveness Analysis Evaluating Factor VIII As Primary Prophylaxis Treatment for Patients With Severe Haemophilia A In the Netherlands. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A531. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1687
  68. Ordoñez Molina JE, Duque JG, Gutierrez-Ardila MV. Economic Evaluation Of Prophylactic Treatment Vs On Demand For Moderate Hemophilia A In Colombia. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A228.
  69. Tagliaferri A, Coppola A, Amoresano S, Aiello A, D'Ausilio A, Toumi M. Cost-Utility Analysis of Antihemophilic Factor Rfviii-Fs for Secondary Prophylaxis Vs on-Demand Therapy In Severe Haemophilia A In Italy. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A671. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1974.
  70. Ordoñez Molina JE, Duque JG, Gutierrez-Ardila MV. Cost-Effectiveness Analysis Of Prophylaxis Vs On-Demand Supply Of Factor IX In Patients Diagnosed With Moderate Hemophilia B In Colombia. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A228.
  71. Panicker J, Warriar I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 272-8.
  72. Fischer K, Van Den Berg M. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia* 2003; 9: 376-81.
  73. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, et al. for the European haemophilia economics study group. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 44-50.
  74. Steen Carlsson K, Höjgård S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia* 2003; 9: 555-66.
  75. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 2002; 8: 745-52.
  76. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446-52.
  77. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia* 1998; 4: 413-7.
  78. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002; 99: 2337-41.
  79. van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 561-5.
  80. Gringeri A, von Mackensen S, Auerswald G, Bullinger M, Perez Garrido R, Kellermann E, et al. for the Haemo-QoL Study. Health status and health related quality of life of

- children with haemophilia from six West European countries. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 1): 26-33.
81. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44.
  82. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105: 1109-13.
  83. Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettingshausen C, Pons S, Dzinaj T, Weimer C, et al. Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol* 1998; 77: 171-4.
  84. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, van den Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol* 2005; 130: 107–12.
  85. Nijdam A, Foppen W, de Kleijn P, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, van Galen KPM, et al. Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates. *Thromb Haemost* 2016; 115: 931–8.
  86. Mingot-Castellano, Alvarez-Roman MT, Lopez-Fernandez MF, Altisent-Roca C, Canaro-Hirnyk MI, Jimenez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol* 2016; 96:461-74
  87. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 9;(2):CD009961. doi:10.1002/14651858.CD009961.pub2.

## VIII. Glosario

- **ADAPTE:** Metodología creada por un grupo de trabajo de investigadores internacionales que la desarrollaron y usan para la formulación de una GPC a través de la adaptación de GPC existentes.
- **Agentes bypass:** Son factores que generan trombina en ausencia de factor VIII o IX y están indicados en hemofilia con inhibidores
- **Artropatía:** Daño articular crónico secundario a hemartrosis recurrente
- **Cochrane Library:** base de datos sobre efectividad producida por la colaboración Cochrane, compuesta entre otras por las revisiones sistemáticas originales de esta organización.
- **Factor VIII:** Se utiliza para el tratamiento de la hemofilia A. Su origen puede ser derivado plasmático o recombinante.
- **Factor IX:** Se utiliza para el tratamiento de la hemofilia B. su origen puede ser derivado plasmático o recombinante.
- **Factores de la coagulación recombinantes:** Son los obtenidos a través de ingeniería genética sin proteínas humanas en su proceso de elaboración, se encuentran disponibles los factores VII, VIII y IX.
- **Hemartrosis:** Hemorragia que en una articulación
- **Hematoma:** Hemorragia dentro del tejidos blandos que produce un aumento de volumen
- **Hematuria:** Hemorragia en la orina
- **Hemofilia:** Enfermedad hemorrágica, hereditaria ligada al cromosoma X. Puede ser por deficiencia de FVIII (hemofilia A) o a la deficiencia de FIX (Hemofilia B)
- **Hemofilia severa /grave):** Cuando la actividad de FVIII o IX es menor a 1UI/dL (<1%)
- **Hemofilia leve:** Cuando la actividad de FVIII o IX es de 5 a 40 UI/dL (5-40%)
- **Hemofilia moderada:** Cuando la actividad de FVIII o IX es entre >1 y <5 UI/dL (1-5%)
- **Inhibidores:** Aloanticuerpos contra uno de los factores de la coagulación, bloqueando la actividad del factor que se transfunde
- **Inhibidores de alta respuesta:** titulación > 5 UB
- **Inhibidores de baja respuesta:** titulación < 5 UB
- **Medicamentos coadyuvantes:** antifibrinolíticos, fibrinas adhesivas y desmopresina
- **Medline:** base de datos predominantemente clínica producida por la National Library of Medicine de EEUU, disponible en CD-Rom e Internet (PubMed).
- **Meta-análisis:** técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios homogéneos (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios con más efectivos.
- **Profilaxis transitoria:** Infusión de factor deficiente anticipada a la hemorragia, previo a ejercicios o procedimientos invasivos
- **Profilaxis primaria:** Infusión de factor deficiente de manera sistemática y continua para prevenir hemorragias en personas con hemofilia con menos de 2% de actividad del factor deficiente, con la finalidad de prevenir daño articular.
- **Profilaxis secundaria:** Se aplica a pacientes que no cumplen criterios de profilaxis primaria.

- **Revisión Sistemática (RS):** revisión sobre un tema claramente definido, para el cual se ha buscado de forma exhaustiva información que conteste a la pregunta de investigación. Por definición, es reproducible y exige identificar la información, valorarla de forma crítica y resumirla de acuerdo a unos criterios predeterminados.
- **Unidades Bethesda (UB):** Unidad de medición de un anticoagulante o inhibidor circulante contra el factor VIII o IX de la coagulación.

**IX. Anexos**

**Anexo 1:** Grupo elaborador de la GPC

**Anexo 2:** Declaración de conflictos de interés

**Anexo 3:** Evaluación AGREE de las GPC encontradas

**Anexo 4:** Excel de matriz general de preguntas y recomendaciones sobre la base de las guías de práctica clínica seleccionadas

**Anexo 5:** Evaluación de estrategias de búsqueda

**Anexo 6:** Actualización de búsquedas GPC hemofilia

**Anexo 7:** Detalles de selección de estudios en actualización de búsqueda GPC hemofilia

**Anexo 8:** ADAPTE Aceptabilidad y aplicabilidad Herramienta 15 de Guía Chile 2013

**Anexo 9:** Riesgo de sesgo RCTs y Revisiones sistemáticas GPC Hemofilia