

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

Actualización
2017

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
HEMOFILIA A Y B
EN POBLACIÓN \geq DE 16 AÑOS
DEL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE
ATENCIÓN**

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-178-09



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL

MTRO. MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. HÉCTOR DAVID MARTÍNEZ CHAPA

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. GILBERTO PÉREZ RODRÍGUEZ

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL

DR. LUIS RAFAEL LÓPEZ OCAÑA

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

LIC. DAVID BACA GRANDE

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD

DRA. CAROLINA DEL CARMEN ORTEGA FRANCO

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DR. ROMEO SERGIO RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. MANUEL DÍAZ VEGA

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. El personal de salud que participó en su integración han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y, en caso de haberlo, lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y tratamiento hemofilia A y B en población \geq de 16 años del segundo y tercer nivel de atención.** México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 16/03/2017.

Actualización: **con modificaciones parciales.**

Esta guía puede ser descargada de Internet en:
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

ISBN: 978-607-7790-15-0

**CIE 10: D66 DEFICIENCIA HEREDITARIA DEL FACTOR VIII
D67 DEFICIENCIA HEREDITARIA DEL FACTOR IX**
GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO HEMOFILIA A Y B EN POBLACIÓN \geq DE 16 AÑOS EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2009

COORDINACIÓN:				
Dr. Carlos Martínez-Murillo	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de programas Médicos. Coordinación de UMAE, IMSS	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
AUTORÍA:				
Dra. Adolfina Bergés García	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE HG CMN La Raza	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. María Teresa García Lee	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social Institución	Banco Central de Sangre del CMN, Siglo XXI	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. María Paula Hernández	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social Institución	HGR No. 1 DF Sur	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dr. José Eduardo Murillo Tapia	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR No. 1 Querétaro.	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. María Antonieta Vélez Ruelas	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR 1 DF Sur	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
VALIDACIÓN:				
Dr. Salvador Silva López	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE HE CMN, Siglo XXI	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Ana Lilia Hernández	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Adscripta UMAE HG CMN La Raza	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Uendy Pérez Lozano	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Adscripta UMAE HE Puebla.	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dr. Saida Zavala Cervantes	Hematología	Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea, Yucatán.		Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Julieta Rojo Medina	Hematología			Academia Mexicana de Cirugía, Agosto 2014

COORDINACIÓN, AUTORÍA, VALIDACIÓN Y REVISIÓN 2017

COORDINACIÓN:				
Dra. Adolfina Bergés García	Hematología	IMSS	Coordinadora de programas Médicos. Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, CUAME, CDMX, IMSS	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología
AUTORÍA:				
Dra. Adolfina Bergés García	Hematología	IMSS	Coordinadora de programas Médicos. Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, CUAME, IMSS	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología
Dr. Alejandro Fernández	Hematología	IMSS	UMAE HE CMN Siglo XXI, CDMX, IMSS	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología
Dr. José Luis López Arroyo	Hematología	IMSS ISSSTE	HGZ No. Chihuahua, IMSS. HGB, Chihuahua, ISSSTE.	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología
Dra. Rosa Elva De León Cantú.	Hematología	IMSS	UMAE HE No. 25, Nuevo León, IMSS.	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología
Dr. Efraín Zurita Zarracino	Hematología	IMSS SS		Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología
VALIDACIÓN:				
PROTOCOLO DE BÚSQUEDA				
Dra. Adolfina Bergés García	Hematología	IMSS	Coordinadora de programas Médicos. Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, CUAME, IMSS	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA				
Dr. Dra. Uendy Pérez Lozano	Hematología	IMSS	UAME HE, Puebla, IMSS.	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología
Dr. Jaime García Chávez	Hematología	IMSS	UMAE HE CMN La Raza, CDMX, IMSS	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología
Dr. Carlos Martínez Murillo	Hematología	SS	HGM, CDMX, SSA	Agrupación para el estudio de la Hematología (AMEH) Consejo Mexicano de Hematología

ÍNDICE

1.	Clasificación.....	7
2.	Preguntas a Responder	8
3.	Aspectos Generales.....	9
3.1.	Justificación.....	9
3.2.	Actualización del Año 2010 al 2017.....	10
3.3.	Objetivo.....	11
3.4.	Definición.....	12
4	Evidencias y Recomendaciones	13
4.1	Diagnóstico.....	14
4.1.1	Sospecha clínica.....	14
4.1.2	Diagnóstico de Laboratorio.....	15
4.1.3	Manifestaciones Clínicas.....	16
4.1.4	Diagnostico Diferencial.....	18
4.2	Tratamiento.....	19
4.2.1	Aspectos Generales.....	19
4.2.2	Metas Terapéuticas.....	21
4.2.3	Opciones Terapéuticas Farmacológicas.....	22
4.2.4	Modalidades de Tratamiento.....	25
4.2.5	Tratamiento Profiláctico.....	25
4.2.6	Tratamiento A Demanda(episódico).....	27
4.2.7	Tratamiento en situaciones especiales.....	31
4.3	Seguimiento.....	33
4.4	Sexualidad.....	35
4.5	Comorbilidades.....	37
4.5.1	Padecimientos relacionados a la edad.....	37
4.5.1	Riesgo Cardiovascular.....	37
4.5.2	Cáncer.....	41
4.5.3	Daño Renal.....	42
4.5.2	Osteoporosis.....	44
4.5.3	Dolor Crónico.....	45
4.6	Criterios de Referencia y Contrareferencia.....	46
4.5.4	Criterios de referencia.....	46
4.5.5	Criterios de Contrareferencia.....	47
5	Anexos.....	48
5.1	Protocolo de Búsqueda.....	48
5.1.2	Estrategia de búsqueda.....	48
5.1.2.1	Primera Etapa.....	48
5.2	Escalas de Gradación.....	50
5.2	Cuadros o figuras.....	52
5.3	Diagramas de Flujo.....	59
5.4	Listado de Recursos.....	62
5.5.1	Tabla de Medicamentos.....	62
5.6	Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica.....	65
6	Glosario	67
7	Bibliografía	68
8	Agradecimientos	71
9	Comité Académico.....	72

1. CLASIFICACIÓN

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-178-09

Profesionales de la salud	1.20 (hematología)
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: D66 (Deficiencia hereditaria del factor VIII) y D67 (Deficiencia hereditaria del factor IX)
Categoría de GPC	Niveles de atención de las enfermedades: 3.1.2 (segundo nivel de atención) y 3.1.3 (tercer nivel de atención).
Usuarios potenciales	4.12 (médicos especialistas), 4.21 (personal de laboratorio clínico), 4.27 (psicólogos/profesionistas de conducta no médicos), 4.6 (enfermeras especializadas), 4.32 (trabajadores sociales).
Tipo de organización desarrolladora	6.6 (dependencia del IMSS). 6.8 (dependencia del ISSSTE). (Secretaría de Salud)
Población blanco	7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8 (desde adolescencia a adulto mayor). 7.9 (hombres) en la mayoría y 7.10 (mujeres) ocasionalmente.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	8.1 (Gobierno Federal)
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: 89.0 (entrevista, consulta y evaluación diagnóstica. 89.03 Entrevista y evaluación descrita como global. 89.39 Otras mediciones y exámenes no quirúrgicos)
Impacto esperado en salud	Disminuir la morbi-mortalidad asociada a complicaciones derivadas de la demencia vascular Reducción de costos al estandarizar los procesos de diagnóstico y seguimiento. Mejorar la calidad de vida del paciente adulto con hemofilia. Impactar favorablemente en el pronóstico y calidad de vida de este grupo de personas.
Metodología de Actualización¹	Evaluación de la guía a actualizar con el instrumento AGREE II, ratificación o rectificación de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: Cero fuentes vigentes de la guía original, del periodo 2009 al periodo 2017 y 47 fuentes utilizadas en la actualización, del periodo 2009 al periodo 2016, especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía. Guías seleccionadas: 2. Revisiones sistemáticas: 1. Ensayos clínicos no aleatorizados: 5. Otras fuentes seleccionadas: revisiones 39
Método de validación	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la guía: Instituto Mexicano del Seguro Social y Secretaría Salud
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-178-09
Actualización	Fecha de publicación de la actualización: 16/03/2017. Esta guía será actualizada nuevamente cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación de la actualización.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1º, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

Preguntas de la guía anterior

1. ¿Cuándo sospechar el diagnóstico de hemofilia?
2. ¿Cómo se confirma el diagnóstico de hemofilia?
3. ¿Cuáles son las recomendaciones y principios básicos en la atención del paciente con hemofilia (PCH)?.
4. ¿Cuáles son los cuidados básicos y el tratamiento en hemofilia para los eventos hemorrágicos?
5. ¿Cuáles son los esquemas recomendados en el tratamiento del paciente con hemofilia?
6. ¿Cuáles son las metas terapéuticas del tratamiento en Hemofilia?
7. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento farmacológico en el paciente con Hemofilia?
8. ¿Cuáles son los criterios de referencia para el segundo tercer nivel de atención de un paciente con Hemofilia?

Preguntas de la guía actualizada

1. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales de hemofilia?
2. ¿Es necesaria la profilaxis en el PCH adulto?
3. ¿Cuál es el tratamiento del PCH en situaciones especiales?
4. ¿Cuáles son las metas terapéuticas del tratamiento de hemofilia en el adulto?
5. ¿Qué seguimiento debe llevar el PCH adulto?
6. ¿Cómo enfocar la sexualidad en la PCH?
7. ¿Las comorbilidades relacionadas a la edad se tratan de manera similar que en las personas sin hemofilia?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1. Justificación

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria ligada al cromosoma X, se caracteriza por deficiencia o disfunción de proteínas de la coagulación, Factor VIII en la Hemofilia A (HA) y Factor IX en la B (HB). Se estima una frecuencia de 1:5,000 por cada varón nacido vivo. La hemofilia A es más frecuente que la B (80-85% y de 15-20% respectivamente). La Federación Mundial de Hemofilia (FMH), considera que en el mundo existen aproximadamente 400,000 personas afectadas (*Srivastava A, 2013, Peyvandi F, 2016*).

De acuerdo a la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, están registrados hasta el mes de agosto de 2016 un total de 5,402 pacientes.

Los individuos afectados tienen un riesgo incrementado de hemorragias. La mayoría de estas se presentan en las articulaciones, predominantemente en los pacientes que tienen menos de 1% de actividad del factor deficiente o las formas moderadas con fenotipo grave. Este riesgo aumenta con los años, representa el 21% de todas las hemorragias en los primeros 6 años, hasta el 50% en edades de 10 a 17 años y el 60% en personas de entre 18 a 65 años. Las articulaciones más afectadas son tobillos codos y rodillas (*Peyvandi F, 2016*).

Con el tiempo las hemorragias músculo esqueléticas recurrentes pueden producir problemas permanentes como artritis, dolor crónico y daño articular que afectan el movimiento, el equilibrio lo que repercute en una mala calidad de vida (*Lobet S, 2014*), con hospitalizaciones frecuentes, ausentismo laboral o escolar. (*Rodríguez-Merchán EC, 2011*).

En los últimos 20 años el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia ha mejorado considerablemente, con la producción de nuevas proteínas terapéuticas y la aplicación profiláctica, esto permite que las personas afectadas llevar una vida cercana a lo normal (*Srivastava A, 2014*). La expectativa de vida ha aumentado de 40 años en la década de 1960s, a 60-70 años en la actualidad. Con el incremento en el promedio de vida, se presenta un reto en el tratamiento de las PCH envejecientes que presentan enfermedades relacionadas con la edad que incluyen enfermedades cardíacas, renales, y neoplasias, lesiones articulares degenerativas, dolor crónico, hipertrofia prostática o disfunción sexual. En el grupo de PCH por encima de 65 años, el 77% coexiste cuando menos con otras 2 enfermedades. En el momento actual la causa de muerte en la persona con hemofilia, en países desarrollados, no es la hemorragia sino cirrosis hepática, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad neoplásica y enfermedad vascular cerebral (*Angelini D, 2016*). Como en el paciente con hemofilia de la tercera edad pueden coexistir varios padecimientos se justifica que en el tratamiento se agregue la participación de otras disciplinas, de acuerdo a las enfermedades no relacionadas con hemofilia que presente el paciente (*Zawilska K, 2012*).

3.2. Actualización del Año 2010 al 2017

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser descontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El **Diagnóstico y Tratamiento Hemofilia A y B en población \geq de 16 Años en el Segundo y Tercer Nivel de Atención:**
 - Título desactualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en Adultos.**
 - Título actualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia A y B en Población \geq de 16 años en el Segundo y Tercer Nivel de Atención.**
2. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:
 - **Profilaxis en el PCH adulto**
 - **Diagnostico diferencial**
 - **Tratamiento en condiciones especiales**
 - **Seguimiento**
 - **Sexualidad**
 - **Comorbilidades (Enfermedades crónico-degenerativas)**

3.3. Objetivo

La Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento Hemofilia A y B en Población \geq a 16 años del Segundo y Tercer Nivel de Atención forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal de salud del **segundo y tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Actualizar el tratamiento y seguimiento de los Paciente con Hemofilia A y B en población \geq de 16 años en el Segundo y Tercer Nivel de Atención.**
- **Definir metas terapéuticas con la aplicación de concentrados de factores de la coagulación.**
- **Orientación para la detección temprana y el tratamiento adecuado de las complicaciones no hemorrágicas del paciente adulto con hemofilia.**

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4. Definición

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria, causada por un defecto en los genes que codifican para los factores de coagulación VIII y IX. Estos genes están localizados en el brazo largo del cromosoma X, por lo que existe una deficiencia funcional o cuantitativa de estos factores. (Srivastava A, 2013). La falta de éstas glicoproteínas ocasionan un retardo o disminución de la generación de trombina y un defecto en la formación del coágulo, ocasionando eventos hemorrágicos (Peyvandi F, 2016).

4 EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: **NICE**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia




Recomendación



Punto de buena práctica



En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del/la primer(a) autor(a) y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de "BRADEN" tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud.	Ia Shekelle <i>Matheson S, 2007</i>

4.1 Diagnóstico

4.1.1 Sospecha clínica

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Considerar la posibilidad de padecer hemofilia en los siguientes casos: tendencia a la aparición de hematomas desde la infancia, hemorragias espontáneas en especial en articulaciones, músculos y tejidos blandos, hemorragia excesiva posterior a cirugía o traumatismo. En dos tercios de los casos existe el antecedente familiar.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	Los sitios más afectados por hemorragia son las articulaciones (70% a 80%), más frecuente en rodillas, tobillos y codos, menos frecuente en hombros, cadera y carpos. En músculos (10 a 20%), otros sitios (5%) y hemorragia intracraneal \leq 5%.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	La hemofilia hereditaria es un padecimiento ligado al cromosoma X, por lo tanto, las mujeres son portadoras de la enfermedad y los varones quienes la padecen. En raros casos la mujer puede manifestar la enfermedad, por ejemplo: si es hija de un varón afectado y de una madre portadora; en caso de síndrome de Turner que hereda el cromosoma X único que está afectado o en caso de lionización extrema del cromosoma.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	En casos graves y moderados, el diagnóstico se realiza en los primeros años de la vida. En los leves, sin antecedentes familiares de hemofilia, puede llegar hasta la edad adulta sin diagnóstico, hasta que son expuestos a traumatismos graves o son sometidos a procedimientos invasivos.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	Sospechar hemofilia hereditaria en todo varón con o sin historia familiar, que presente manifestaciones hemorrágicas de predominio musculoesquelético y/o cutáneo. La forma grave se manifiesta en los primeros años de vida. En casos moderado o leve se puede retrasar el diagnóstico hasta la edad adulta.	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i>

4.1.2 Diagnóstico de Laboratorio

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Los estudios de escrutinio incluyen: Biometría Hemática Completa (BHC) con cuenta de plaquetas, Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa) y Tiempo de Protrombina (TP). Los pacientes con sospecha de hemofilia presentan cuenta de plaquetas normal, TTPa prolongado y TP normal.</p> <p>Los estudios de corrección con mezclas de plasma normal y diluciones con solución salina, ayudan a definir si se trata de deficiencia de un factor de la coagulación o por un anticoagulante o inhibidor.</p>	<p>3 NICE <i>Peyvandi F, 2016</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda que en el paciente con trastorno de la coagulación realizar BHC con cuenta de plaquetas, TP y TTPa, con diluciones y correcciones. Sospechar hemofilia sí sólo está prolongado el TTPa y corrige con mezclas de plasma fresco.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>La determinación de factores de la coagulación es necesaria para definir el tipo y gravedad de hemofilia.</p> <p>El nivel de actividad del factor VIII puede ser medido por ensayo cromogénico de dos fases. En el caso de factor IX, el ensayo coagulométrico de una etapa es el método de elección.</p>	<p>3 NICE <i>Peyvandi F, 2016</i> <i>Blanchette V, 2014</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>La gravedad de la hemofilia se clasifica de acuerdo a los niveles plasmáticos de actividad de los factores VIII o IX en: grave <1%, moderada de 1-5% y leve entre 5-40%. Los individuos con niveles de factor VIII entre 40 y 50% no están bien definidos.</p> <p>Ver anexo 5.3, cuadro 1</p>	<p>3 NICE <i>Peyvandi F, 2016</i> <i>Blanchette V, 2014</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Determinar el tipo y gravedad de la hemofilia con la determinación del porcentaje de actividad plasmática de los factores VIII y IX, ya sea por método cromogénico (dos etapas) o coagulométrico (una etapa), la determinación del FIX siempre se hará con la última.</p> <p>Clasificar de acuerdo a la actividad plasmática de los factores .en: grave <1%, moderada 1-5% y leve 5-40%</p> <p>Ver anexo 5.3, cuadro 1</p>	<p>C NICE <i>Peyvandi F, 2016</i> <i>Blanchette V, 2014</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Cuando no se cuente con los recursos necesarios para establecer el diagnóstico, se sugiere el envío de la muestra o del paciente a una unidad de referencia.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

4.1.3 Manifestaciones Clínicas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL GRADO
	<p>El fenotipo del paciente con hemofilia, está determinado clínicamente por la tendencia a las hemorragias. En cambio, la clasificación de la gravedad está en relación con el nivel plasmático del factor de coagulación circulante, este último es un dato de laboratorio. En la mayoría de los casos la clínica se relaciona a la actividad del factor en plasma.</p> <p>Ver anexo 5.3, cuadro 1</p>	<p>3 NICE <i>Blanchette V, 2015 Blanchette V, 2014 Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>La manifestación clínica patognomónica en hemofilia son las hemorragias a nivel articular denominadas hemartrosis. Inicia con sensación de entumecimiento o presión en la articulación afectada (aura) en combinación con cualquiera de lo siguiente: a) aumento de volumen y de temperatura local; b) dolor; o c) incapacidad funcional. Las articulaciones grandes son las más afectadas.</p>	<p>3 NICE <i>Blanchette V, 2014</i></p>
	<p>Otra manifestación son los hematomas musculares; se trata de hemorragia profunda en un músculo, la sospecha clínica es por incremento de volumen, dolor, incapacidad funcional y por lo general sin cambios de coloración en la piel. Se confirma diagnóstico, magnitud y se da seguimiento con estudios de imagen.</p>	<p>3 NICE <i>Blanchette V, 2014</i></p>
	<p>La localización más común de los hematomas musculares es en el iliopsoas y el flexor del antebrazo este último, de no tratarse adecuadamente, puede desencadenar un síndrome compartimental que puede requerir de un tratamiento quirúrgico de urgencia. El hematoma del iliopsoas puede complicarse con parálisis del nervio crural y si afecta el derecho se puede confundir con apendicitis.</p>	<p>3 NICE <i>Rodriguez-Merchan EC, 2016 Blanchette V, 2014</i></p>
	<p>Hay que considerar como resangrado al que se presenta 72 horas después de controlar la hemorragia y concluido el tratamiento de reemplazo. Por lo general está asociado a un tratamiento no adecuado, ya sea por dosis o tiempo de tratamiento.</p>	<p>3 NICE <i>Blanchette V, 2014</i></p>
	<p>Las hemorragias que pueden poner en riesgo la vida, afectan principalmente: sistema nervioso central, cuello/garganta, gastrointestinal.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

	<p>Las manifestaciones hemorrágicas, en la mayoría de los pacientes, están en relación con el nivel del factor de coagulación en plasma. Ver anexo 5.3, cuadro 1.</p>	<p>C NICE <i>Blanchette V, 2015 Blanchette V, 2014 Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Sospechar clínicamente la presencia de un hematoma muscular y confirmar el diagnóstico, magnitud con estudios de imagen. Cuando la hemorragia es en iliopsoas derecho hacer diagnóstico diferencial con apendicitis.</p>	<p>C NICE <i>Rodriguez-Merchan EC, 2016</i></p>
	<p>Enseñar al paciente a identificar el proceso inicial de hemartrosis para aplicar tratamiento oportuno en las 2 primeras horas de iniciado el evento. Las hemorragias en sistema nervioso central, cuello/garganta o gastrointestinal pueden comprometer la vida y requieren atención inmediata con la aplicación del CFC.</p>	<p>C NICE <i>Blanchette V, 2014</i></p>
	<p>Otros sitios potenciales de hemorragia grave, que requieren diagnóstico y tratamiento de urgencia, son los que se a nivel intratorácico y el intraabdominal, frecuentemente asociado a traumatismo.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Una manifestación clínica, relativamente común en la población con hemofilia, es la hematuria, puede ser micro o macroscópica. El color de la orina, no necesariamente se correlaciona con la pérdida de sangre, ya que un ml de sangre puede provocar un cambio visible de color. Mientras la prevalencia entre la población general varía entre 0.19% a 16.1% en adultos jóvenes, y en el adulto mayor de 50 años se ha reportado hasta en 21%. En la PCH se ha registrado hasta un 66%.</p>	<p>4 NICE <i>Quon DV, 2010</i></p>
	<p>La hemorragia se puede presentar en cualquier parte del tracto urinario. El diagnóstico diferencial es amplio, desde causas benignas (ejercicio o actividad sexual vigorosa), a malignas (cáncer de vejiga, renal o de próstata). En el adulto mayor también puede ser un síntoma de hipertrofia prostática benigna.</p>	<p>4 NICE <i>Quon DV, 2010</i></p>
	<p>Se recomienda no considerar la gravedad de la hematuria por el color de la orina. A la PCH que presente hematuria es necesario realizar estudios, iniciando con Examen General de Orina (EGO) con evaluación del sedimento, urocultivo, ultrasonido renal. En caso de hematuria persistente con tratamiento habitual, estudiar al paciente como cualquier individuo sin hemofilia, incluyendo estudios de próstata, cistoscopia y sí se requiere, estudio citológico de células exfoliadas. Toda PCH adulta, con hematuria micro o macroscópica, a partir de los 40 años, es necesario se le realice cistoscopia.</p>	<p>D NICE <i>Quon DV, 2010</i></p>

4.1.4 Diagnóstico Diferencial

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El principal diagnóstico diferencial de la HA es la Enfermedad de von Willebrand (EvW), que en alguna de sus variantes se presenta con niveles bajos de factor VIII.	3 NICE <i>James PD, 2011</i>
	Al igual que la HA, la EvW es un trastorno hemorrágico hereditario, que puede asociarse con un Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa) prolongado. Algunas tipos de EvW tienen niveles bajos de F VIII, en especial los tipos 2N y 3. A diferencia de la hemofilia A, la EvW tiene una transmisión autosómica, por lo tanto su prevalencia es igual tanto en hombres como mujeres.	3 NICE <i>James PD, 2011</i>
	Algunos tipos de EvW (2N y 3) tienen patrones de hemorragia similares a la hemofilia hereditaria. Aunque las personas con EvW sangran más a nivel de mucosas, mientras que las de hemofilia lo hacen más en articulaciones, sin embargo este dato no es exclusivo de uno u otro.	3 NICE <i>James PD, 2011</i> <i>Zimmerman B, 2013</i>
	Otro diagnóstico diferencial es deficiencia de otros factores de la coagulación, en quienes solo se prolonga el TTPa, como en el caso de deficiencias de FXI y FXII, orienta al diagnóstico el tipo de herencia (no ligada al cromosoma X), y la deficiencia de FXII no cursa con hemorragias.	3 NICE <i>Zimmerman B, 2013</i>
	En el paciente con hemofilia A leve, sin antecedentes familiares de hemofilia, donde hayan mujeres afectadas se recomienda descartar EvW, así como TTPa prolongado sin patrón de herencia ligado a cromosoma X, sospechar de otras deficiencias de los factores de la coagulación en especial deficiencia FXI.	C NICE <i>James PD, 2011</i> <i>Zimmerman B, 2013</i>

E	<p>La Hemofilia A Adquirida (HAA) es una rara enfermedad hemorrágica causada por autoanticuerpos contra el FVIII de la coagulación, generalmente asociados a una condición sistémica, aunque en muchos casos no se encuentra ninguna causa desencadenante (idiopática), entre las condiciones que pueden disparar esta patología se encuentran, las enfermedades autoinmune, neoplasias, post parto, vejez, entre otras. La persona presenta tendencia hemorrágica con un TTPa prolongado, que no corrige con mezclas de PFC, con determinación de inhibidores positivos contra el FVIII. Sin antecedentes personales de hemorragias. Con estos datos se hace el diagnóstico, aun cuando no se detecte la causa desencadenante.</p>	<p>3 NICE <i>Sakurai Y, 2014</i> <i>Knoebl P, 2012</i></p>
R	<p>Sospechar de hemofilia A adquirida, en la persona adolescente o adulta, que inicia manifestaciones hemorrágicas súbitamente, sin tener antecedentes familiares ni personales de trastornos de coagulación, sin ingesta de medicamentos, con TTPa prolongado que no corrige con mezclas de plasma fresco y con presencia de inhibidores neutralizantes contra el FVIII.</p>	<p>C NICE <i>Sakurai Y, 2014</i> <i>Knoebl P, 2012</i></p>

4.2 Tratamiento

4.2.1 Aspectos Generales

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	<p>Para preservar la salud y calidad de vida de la PCH, esta contará con una atención que incluya: prevención de las hemorragias y del daño articular, para esto debe estar en programa de profilaxis secundaria, o cuando menos en tratamiento oportuno en casa.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
E	<p>Para la atención de la persona con hemofilia (PCH) se requiere de un Centro de Tratamiento para Hemofilia (CTH), cuando menos en los estados con mayor población, y de una Coordinación Nacional, donde se cuente con un registro del total de pacientes, sus condiciones y se establezcan las normas y directrices (lineamientos) sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Para proyectar políticas a futuro.</p>	<p>3 NICE <i>Pai M, 2016</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>

	<p>En estos CTH se da atención especializada, ofrecen acceso a profesionales de salud en múltiples disciplinas: hematología, ortopedia, rehabilitación, fisioterapia, enfermería, trabajo social, laboratorio especializado en coagulación y otras especialidades como estomatología, hepatología, infectología, clínica del dolor, imagen, genética; psicología y nutrición, todos con entrenamiento en hemofilia y otros trastornos de coagulación.</p>	<p>3 NICE <i>Pai M, 2016</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>De no contar con un centro de tratamiento para la hemofilia, como tal, la atención se brindará en un hospital de segundo o tercer nivel, que cuente con médico hematólogo, capacitado en hemostasia, quien será el coordinador del equipo multidisciplinario, además de las otras disciplinas. Los otros integrantes son: ortopedia, rehabilitación, fisioterapia, enfermería, trabajo social, laboratorio especializado en coagulación; otras especialidades como estomatología, hepatología, infectología, clínica del dolor, imagen, genética; psicología y nutrición, todos con entrenamiento en hemofilia y otros trastornos de coagulación</p>	<p>C NICE <i>Pai M, 2016</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Si en la unidad hospitalaria no se cuenta con especialistas en ortopedia ni rehabilitación, la atención la puede ofrecer los centros que cuenten con estas especialidades, manteniendo siempre una buena comunicación.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>La actividad física y el deporte son necesarios para mantener en condiciones óptimas el sistema osteomuscular, además de favorecer la autoestima, por lo que la actividad física, el ejercicio y el deporte deberán formar parte del tratamiento integral de este grupo de pacientes.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Negrier C, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda fomentar la actividad física evitando deportes de contacto, de alto impacto o de alta velocidad.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Negrier C, 2013</i></p>
	<p>El esquema de inmunizaciones en los pacientes con hemofilia es el correspondiente de acuerdo a su edad. La vía de administración será, preferentemente subcutánea (SC) y sólo en caso indispensable intramuscular (IM). Cuando la aplicación es IM, es necesario administrar inmediatamente antes de la inyección el concentrado de factor de coagulación que requiere y/o colocar hielo en el sitio de aplicación por 5 minutos antes del procedimiento. La aguja que se emplea será de pequeño calibre (25 a 27 g). Se hará presión en el sitio de inyección por lo menos 5 minutos después de la aplicación.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

R	Las inmunizaciones en la PCH serán de acuerdo edad. Es importante incluir vacunas contra hepatitis A y B, la vía de administración de elección es subcutánea, a menos que sea indispensable la aplicación intramuscular; en este caso se tomarán las siguientes recomendaciones: administrar inmediatamente antes de la inyección el CFC, colocar hielo en el sitio de aplicación 5 minutos antes del procedimiento. Utilizar aguja de calibre 25 a 27 g y hacer presión en el sitio de inyección por lo menos 5 minutos después de la aplicación.	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
E	La higiene oral es esencial para prevenir la enfermedad periodontal y caries, las cuales favorecen la gingivorragia, por lo que es necesario una revisión periódica de la salud bucal, por lo menos una vez al año con la finalidad de disminuir el riesgo de hemorragias en la cavidad oral. Otras causas de hemorragias en cavidad oral son extracciones y traumatismo.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
E	Para realizar tratamiento dental invasivo en forma segura, incluyendo aplicación de anestesia local, infiltraciones, inyecciones intra papilares e intra ligamentarias, se requiere administrar Concentrado de Factor de la Coagulación (CFC) para elevar los niveles del factor deficiente de 20 a 40% de actividad, previo al inicio del procedimiento.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
R	Se recomienda una revisión periódica de la salud bucal, por lo menos una vez al año. En caso de procedimientos invasivos se requiere elevar el nivel de factor deficiente entre 20 a 40% previo al inicio del mismo.	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i>






4.2.2 Metas Terapéuticas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<p data-bbox="175 1686 316 1818">E</p> <p data-bbox="370 1560 1096 1948">Las metas terapéuticas en el paciente con hemofilia son:</p> <ul data-bbox="391 1591 1096 1948" style="list-style-type: none"> • Prevención de las hemorragias y daño articular. • Rápido control de las hemorragias. • Evitar la transmisión de enfermedades infecciosas asociadas al tratamiento. • Mejorar la función articular. • Aliviar el dolor. • Ayudar al paciente a incorporarse a las actividades cotidianas. • Atender la salud psicosocial • Calidad y expectativa de vida similar a la persona sin hemofilia 	<p data-bbox="1122 1665 1365 1770">3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

R	<p>Se recomienda valorar sí las metas terapéuticas del PCH adulto, se cumplen con base en el registro mensual que incluye: número de hemorragias, número de aplicaciones del factor deficiente (en UI), modalidad de tratamiento (profilaxis o demanda), localización de la hemorragia, si es espontánea o traumática.</p> <p>Se valorará la respuesta a la aplicación del factor deficiente como: E=excelente, B=buena, R=regular, SR=sin respuesta.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
R	<p>Con base a lo anterior el equipo multidisciplinario investigará si ha mejorado el comportamiento clínico evaluando las metas terapéuticas.</p> <p>Ver anexo 5.3, cuadro 2</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>



4.2.3 Opciones Terapéuticas Farmacológicas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>El tratamiento está orientado a prevenir y tratar las hemorragias con el factor de coagulación deficiente con la finalidad de evitar las complicaciones a largo plazo, principalmente la artropatía.</p> <p>El equipo multidisciplinario orientará y educará al paciente sobre los síntomas de inicio de una hemorragia, con el objetivo de que se trate oportunamente. Así también educará sobre conservación, preparación y técnica de aplicación del CFC.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Richards M, 2010</i></p>
E	<p>Los CFC disponibles actualmente pueden ser derivados de plasma, sometidos a procesos de inactivación viral, o recombinantes.</p> <p>No existe evidencia suficiente para determinar diferencia de los efectos entre los CFC derivados de plasma y recombinantes en terapia de reemplazo para tratamiento de hemofilia A o B.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Berntorp E, 2012</i></p>
E	<p>La terapia de primera línea en hemofilia es el reemplazo con concentrados de factores de coagulación (CFC), ya sean derivados plasmáticos o recombinantes, los cuales se emplean de forma episódica o a demanda (ante un evento hemorrágico) o profilaxis.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013 Richards M, 2010</i></p>




	<p>Se recomienda que todo paciente con hemofilia hereditaria sea tratado con CFC derivados de plasma tratados con doble proceso de inactivación viral o CFC recombinantes. Los recombinantes indicados, de preferencia, que sean de tercera generación. No se recomienda el uso de plasma fresco congelado y/o crioprecipitados como terapia de reemplazo.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Se mantendrá al paciente informado sobre técnicas de asepsia y antisepsia para la autoinfusión de los CFC. Se le harán observaciones sobre riesgos de adquirir infecciones, que incluso pueden poner en riesgo la vida o funciones, de no realizar estas técnicas de manera apropiada.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>El médico tratante determinará la cantidad de CFC que se indica, lo consignará en el expediente, así como # de eventos hemorrágicos, su localización, las dosis aplicadas y la respuesta obtenida</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Existen otras opciones farmacológicas para el tratamiento del paciente con hemofilia como son la desmopresina (DDAVP) y los antifibrinolíticos ácido épsilon aminocaproico y ácido tranexámico.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Wong T, 2011</i></p>
	<p>La DDAVP es un análogo sintético de la vasopresina, su mecanismo de acción es multifactorial: incrementa los niveles plasmáticos de F VIII y del Factor de von Willebrand, estimula la adhesión plaquetaria e incrementa la expresión del factor tisular. La DDAVP puede ser el tratamiento de elección para pacientes con hemofilia A leve o moderada que han respondido a la prueba terapéutica, evitando costos y riesgos secundarios de los CFC. La DDAVP no afecta los niveles séricos de F IX por lo tanto no está indicada en hemofilia B. Sus principales efectos secundarios son la retención de líquidos y la hipertensión. Su uso continuo por más de 72 h produce taquifilaxis.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Wong T, 2011</i> <i>Singleton T, 2010</i></p>
	<p>Una aplicación de DDAVP de 150 μg en cada narina es una dosis apropiada para un adulto con peso \geq de 40 kg. Para un individuo con peso menor de 40 kg, una sola aplicación en una narina es suficiente. La respuesta a la administración vía nasal es más variable y por lo tanto menos predecible que la vía parenteral. La dosis de DDAVP por vía parenteral es de 0.3 μg/kg C/12 h, ya sea intravenosa o subcutánea, puede incrementar los niveles de F VIII de 3 a 6 veces con una respuesta máxima a los 60 minutos de su aplicación, regresando a los niveles basales en las siguientes 6-14 horas. Su uso no debe exceder más de 72 horas.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Wong T, 2011</i> <i>Singleton T, 2010</i></p>

	<p>Usar DDAVP como tratamiento en hemorragias leves, en el paciente con hemofilia A leve o moderada que responda a la misma. La dosis por vía nasal es de 150 μg en cada narina en personas con peso \geq 40kg, o una sola aplicación si pesa < 40 Kg. Por vía parenteral la dosis es de 0.3 μg/kg C/12 h. Sin exceder de 3 días.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocapróico (AEAC) son útiles como terapia coadyuvante en pacientes con hemofilia tanto A como B, inhiben la fibrinólisis disminuyendo la activación del plasminógeno e incrementa la estabilidad del coágulo. Están indicados en sangrados de mucosas como cavidad oral, nasal y menstrual, administrado vía oral o IV cada 4 a 6 horas, máximo 24g/día en adultos. Están contraindicados en casos de coagulación intravascular diseminada, enfermedad tromboembólica y hemorragia de vías urinarias altas, por el riesgo de trombosis intrarrenal o ureteral.</p>	<p>3 A NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Wong T, 2011</i></p>
	<p>No hay evidencia sólida sobre el beneficio del uso de agentes anifibrinolíticos para prevenir las hemorragias en paciente con hemofilia que han sido sometidos a extracciones dentales.</p>	<p>1++ NICE <i>Van Galen K, 2015</i></p>
	<p>En hemorragia de mucosas, ya sea oral, nasal o menorragia, utilizar ácido épsilon amino caproico, administrado por vía oral o intravenoso, cada 4 a 6 horas, máximo 24g/día en adultos. Está contraindicado en coagulación intravascular diseminada, enfermedad tromboembólica y hemorragia de vías urinarias.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Wong T, 2011</i></p>
	<p>Aunque no existe evidencia contundente para el uso de antifibrinolíticos en el tratamiento de hemorragias orales se recomienda emplear estos como enjuague bucal, en caso de gingivorragia o extracciones dentales.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>





4.2.4 Modalidades de Tratamiento

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Las modalidades de tratamiento para las PCH son profilaxis y a demanda.</p> <p>La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) clasifica la profilaxis en primaria, secundaria y terciaria.</p> <p>El tratamiento a demanda es el que se administra en las primeras dos horas de iniciado el evento, por lo que contar con CFC en casa permite el tratamiento oportuno.</p> <p>Ver anexo 5.3, cuadro 3</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
	<p>Para fines de esta guía consideramos la profilaxis como primaria y secundaria. Primaria: cuando se inicia antes de los 30 meses de edad, antes de la segunda hemartrosis y sin evidencia clínica de daño articular.</p> <p>Secundaria: la que inicia después de los 30 meses de edad, o con más de una hemartrosis y evidencia clínica y/o radiológica de daño articular.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>


4.2.5 Tratamiento Profiláctico

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>La aplicación profiláctica de CFC es la base del tratamiento moderno de la hemofilia grave. Aunque la profilaxis primaria es el estandar de oro para preservar la función articular en niños con hemofilia grave; la profilaxis en adultos aun es controversial.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
	<p>Existen dos escenarios para la profilaxis en adultos: aquellos que iniciaron la profilaxis primaria o secundaria en la infancia y mantienen una adecuada salud articular en la juventud y aquellos que presentan un grado avanzado de artropatía en la edad adulta y se someten a un régimen de profilaxis terciaria.</p>	<p>2+ NICE <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
	<p>Existen estudios de seguimiento de 12 a 30 años que demuestran que los pacientes con hemofilia que continúan la profilaxis que iniciaron durante la niñez conservan un estado articular adecuado y solo una leve artropatía. Sin embargo no hay reportes de seguimiento del estado articular de estos pacientes a la edad de 40 a 50 años.</p>	<p>3 NICE <i>Oldenburg J, 2015</i></p>

E	La profilaxis iniciada en la niñez y continuada de forma regular e indefinida en la edad adulta disminuye el riesgo de hemartrosis, manteniendo al paciente con articulaciones sanas y capaces de vivir una vida normal.	2+ NICE <i>Khawaji M, 2012</i>
R	Se recomienda que la PCH grave que inició profilaxis en la niñez, la continúe en la edad adulta. Se puede ajustar la dosis del CFC y la frecuencia de aplicación, dependiendo de la actividad que realice el paciente.	C NICE <i>Oldenburg J, 2015 Khawaji M, 2012</i>
E	Existen evidencia que muestran una reducción significativa en el número de hemorragias y hemartrosis en el paciente que recibe profilaxis secundaria en relación a los que reciben tratamiento a demanda.	3 NICE <i>Oldenburg J, 2015</i>
E	El estudio SPINART demostró una reducción de 94% en la tasa anual de hemorragias, en personas con HA, con profilaxis secundaria, a dosis de FVIII 25 UI/kg de peso, tres veces por semana, en comparación con el grupo de tratamiento a demanda ($p < 0.0001$).	2+ NICE <i>Manco-Johnson M, 2013</i>
E	El estudio POTTER; comparó 2 grupos de pacientes, uno en profilaxis secundaria y otro con tratamiento a demanda; encontró que en el primer grupo, se disminuyó: episodios hemorrágicos ($p = 0.0043$), aparición de articulación diana ($p < 0.001$), mejoró puntaje ortopédico ($p = 0.0177$) y por lo tanto la calidad de vida ($p < 0.0001$) en relación al segundo grupo. La dosis utilizada de FVIII varió de 20 a 30 UI/kg de peso tres veces por semana.	2+ NICE <i>Tagliaferri A, 2015</i>
E	Collins reporta una disminución significativa ($p < 0.001$) en el número de hemartrosis cuando los pacientes son cambiados de esquema a demanda a profilaxis regular. Dosis de 20-40 UI/kg tres veces por semana.	2+ NICE <i>Collins P, 2010</i>
E	En un estudio multicéntrico, abierto, cruzado, donde se comparó profilaxis secundaria (PS) ajustada por farmacocinética, profilaxis secundaria contra tratamiento a demanda (TD). Se reportó que con ambos regímenes de PS la eficacia fue similar. Al compararse con el TD la diferencia en la reducción de hemorragias anuales, de todo tipo, fue mucho menor cuando se encontraron en PS ($P < 0.0001$). Con estos datos demuestran que el promedio de hemorragias anuales es mucho menor comparado con el TD.	2+ NICE <i>Valentino L, 2012</i>

	<p>Para mejorar los resultados y optimizar los recursos los regímenes de profilaxis deben ser individualizados, para lo cual se tome en cuenta el patrón de hemorragia (fenotipo hemorrágico), estado musculoesquelético, nivel de actividad física y el perfil farmacocinético del factor administrado.</p>	<p>3 NICE <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
	<p>Se recomienda que a la PCH adolescente o adulta, cuando pase a otro grupo de tratamiento, si han iniciado profilaxis en edad pediátrica, la continúe; previo consenso con grupo multidisciplinario quien recomendará dosis y frecuencia de aplicación de acuerdo a las necesidades individuales de cada persona.</p>	<p>C NICE <i>Oldenburg J, 2015</i> <i>Manco-Johnson M, 2013</i> <i>Tagliaferri A, 2015</i> <i>Collins P, 2010</i></p>
	<p>Se recomienda que en la persona adolescente o adulta con hemofilia grave y daño articular o con articulación blanco reciba profilaxis secundaria a dosis de 20-30 UI/kg/ 3 veces por semana. Los regímenes de profilaxis serán individualizados; se tomará en cuenta el patrón de hemorragia, estado musculoesquelético actual y el nivel de actividad física.</p>	<p>B NICE <i>Oldenburg J, 2015</i> <i>Manco-Johnson M, 2013</i> <i>Tagliaferri A, 2015</i> <i>Valentino L, 2012</i> <i>Collins P, 2010</i></p>
	<p>Dado que no hay estudios suficientes con datos duros para evaluar cuál es la dosis ni la frecuencia ideal para la profilaxis en el adulto, se recomienda que el médico hematólogo decida el esquema de profilaxis según su experiencia, resultados y disponibilidad de producto.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

4.2.6 Tratamiento A Demanda(episódico)

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>En ausencia de inhibidor cada unidad de FVIII ya sea derivado de plasma o recombinante, por kg de peso corporal infundida por vía intravenosa elevará el nivel plasmático del FVIII aproximadamente al 2%. Con vida media de 8 a 12 horas. La dosis de FVIII se calcula multiplicando el peso del paciente en kg por el nivel de factor deseado multiplicado por 0.5. El resultado indicará el número de unidades internacionales de factor requeridas, la velocidad de infusión no deberá superar 3 ml/min.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

R	<p>La dosis del FVIII se obtiene multiplicando el peso del paciente en kilos por el nivel de factor deseado por 0.5. El resultado indicará el número de unidades internacionales de factor requeridas, la velocidad de infusión no deberá superar 3 ml/minuto.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
E	<p>Existen dos tipos de CFC de FIX: los puros, que pueden ser derivados plasmáticos o recombinantes, con estos tipos de concentrados el PCH no tiene riesgo de trombosis o CID, y el que está contenido en el Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP) (II, VII, IX y X), con alto riesgo de presentar complicaciones, en especial de trombosis.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
R	<p>Se recomienda el uso de concentrado puros de factor IX, ya sea derivado plasmático o recombinante para el tratamiento de la hemofilia B. No se recomienda el uso de CCP.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
E	<p>En ausencia de inhibidor, cada unidad de FIX derivado plasmático (FIXdp) incrementa el nivel plasmático de este factor un 1%, con una vida media de 18 a 24 horas. La dosis de FIXdp se calcula multiplicando el peso del paciente en kg por el nivel de factor deseado.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
R	<p>La dosis de F IX derivado plasmático (FIXdp) se calcula multiplicando el peso del paciente en kilos por el nivel de factor deseado.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
E	<p>El FIX recombinante (FIXr) tiene una recuperación plasmática más baja que el FIX derivado del plasma. En ausencia de inhibidor cada unidad de FIXr por kilogramo de peso incrementa su actividad en 0.8% en adultos. La razón de esta baja recuperación se desconoce. La dosis de FIXr se calcula multiplicando el peso del paciente en kilos por el nivel de factor deseado se divide entre 0.8. Otra forma de calcularlo, es multiplicar el peso del paciente en kilogramos por el % de factor deseado y el resultado se multiplica por 1.25. El resultado obtenido son las unidades internacionales que serán administradas.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
R	<p>Para calcular la dosis de FIXr se multiplica el peso del paciente en kg por el nivel de factor deseado y se divide entre 0.8. Otra forma de calcularlo es multiplicar el peso del paciente en kg por el % deseado y el resultado se multiplica por 1.25. El resultado final obtenido son las unidades internacionales que serán administradas.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

	<p>Los sitios donde pueden producirse las hemorragias requieren tratamiento específico, cuadro 4. La evaluación de la respuesta al tratamiento de hemartrosis aguda se describe en el cuadro 5. Ver anexo 5.3, cuadro 4 y 5.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Identificar el sitio de hemorragia en el paciente con hemofilia permite calcular la dosis correcta de CFC (Cuadro 3). La respuesta al tratamiento de la hemartrosis aguda se describe en el cuadro 4. Ver anexo 5.3, cuadros 3 y 4</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Todo evento hemorrágico representa una urgencia en el paciente con hemofilia por lo que se tratará a la brevedad posible, de preferencia en las primeras dos horas de haberse iniciado los síntomas.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda considerar toda hemorragia en un paciente con hemofilia como una urgencia y tratar cualquier episodio hemorrágico dentro de las dos primeras horas de haber recibido un traumatismo o iniciado los síntomas.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>El paciente con hemofilia requiere contar cuando menos con dos dosis de CFC en casa (30 UI/kg por dosis) para su aplicación oportuna.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>El sitio más frecuente de hemorragia son las articulaciones, la meta del tratamiento de una hemartrosis es detener la hemorragia tan pronto como sea posible, idealmente durante “el aura”, antes de la instalación del dolor y de la inflamación. El aura precede a los síntomas clínicos y consiste en una sensación de cosquilleo, hormigueo o rigidez.</p>	<p>3 NICE <i>Blanchette V, 2014</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda que se eduque al paciente para que identifique los síntomas tempranos de una hemartrosis, conocidos como “aura”, con la finalidad de que se aplique tratamiento con el factor de coagulación, oportunamente. En las primeras horas de que inicie.</p>	<p>D NICE <i>Blanchette V, 2014</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>La aplicación de hielo local comúnmente aceptada como parte del tratamiento coadyuvante de la hemartrosis aguda, no ha demostrado su utilidad en detener el sangrado ni la inflamación, ya que potencialmente incrementa la hemorragia al impedir la coagulación y la hemostasia. El resto de las medidas como reposo, compresión y elevación de la extremidad afectada, continúan vigentes.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Forsyth A, 2013</i></p>

	<p>Se recomienda como tratamiento inicial de una hemorragia articular la administración de CFC, en las 2 primeras hora de iniciado el evento y como tratamiento coadyuvante el reposo, compresión y elevación de la extremidad afectada.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Forsyth A, 2013</i></p>
	<p>La evaluación del paciente con hemartrosis aguda es clínica y generalmente no se requieren estudios de imagen para su diagnóstico, a menos que se presente con características inusuales, por ejemplo secundario a traumatismos.</p> <p>La persistencia de los síntomas por más de 3 días, a pesar del tratamiento adecuado, se debe considerar la posibilidad de inhibidores, artritis séptica o fractura.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Hermans C, 2011</i></p>
	<p>De inicio se recomienda evaluar clínicamente la hemartrosis. No se requiere utilizar métodos de imagen. Si después de 3 días con tratamiento adecuado no hay mejoría, sospechar e investigar otras causas como presencia de inhibidores, artritis séptica, esguince, contractura muscular o fractura. En estos casos es indispensables descartar presencia de inhibidores y realizar estudios de imagen.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Hermans C, 2011</i></p>
	<p>La artrocentesis se puede considerar en las siguientes situaciones: hemartrosis a tensión con dolor que no mejora en las primeras 24 horas subsecuentes a la administración de CFC, cuando hay compromiso neurovascular o evidencia de infección.</p> <p>Si se realiza artrocentesis será necesario elevar la actividad del factor deficiente al 100%.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Hermans C, 2011</i> <i>Simpson M, 2012</i></p>
	<p>Se recomienda la realización de artrocentesis solo en situaciones específicas: hemartrosis a tensión con dolor que no mejora en las primeras 24 horas subsecuentes a la administración de CFC o ante la presencia de compromiso neurovascular o evidencia de infección.</p> <p>Si se realiza artrocentesis es necesario elevar la actividad del factor deficiente al 100%.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Hermans C, 2011</i> <i>Simpson M, 2012</i></p>

4.2.7 Tratamiento en situaciones especiales

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>El tratamiento de la hematuria espontánea en el PCH incluye reposo absoluto e hidratación vigorosa durante 48 horas. En caso de hidratar intensamente se evitará la administración de DDAVP.</p> <p>Si existe dolor o persiste la hematuria macroscópica o francos coágulos, o cuando exista obstrucción urinaria, se incrementará el nivel del factor deseado.</p> <p>Está contraindicado el uso de antifibrinolíticos.</p> <p>Ver anexo 5.3, cuadro 4</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>En el PCH adulta que presenta hematuria, microscópica o macroscópica, es importante investigar y tratar sí hay causa desencadenante. Ya sea infección del tracto urinario, litiasis, malignidad, enfermedad renal, entre otras. Si se confirma que está asociada a proceso infeccioso, si después de terminar el tratamiento, el general de orina es negativo, no requiere más investigación; a diferencia de las otras posibles causas.</p>	<p>3 NICE <i>Quon DV, 2010</i></p>
	<p>La hematuria indolora se trata con hidratación vigorosa, 3 l/m² y reposo absoluto en cama por 48 h. La ingesta vía oral de 2 a 3 litros de líquidos, en un día puede ser suficiente, si la vía oral no es suficiente se aplicarán vía intravenosa. Si la hematuria continúa, a pesar de la hiperhidratación, se aplicará CFC para elevar el FVIII a 50% y el FIX a 40%.</p> <p>El uso de antifibrinolíticos está contraindicado.</p> <p>Ver anexo 5.3, cuadro 4</p>	<p>C NICE <i>Quon DV, 2010</i></p>
	<p>En la PCH adulta que presenta hematuria, microscópica o macroscópica, es necesario investigar y tratar sí hay causa desencadenante. Ya sea infección del tracto urinario, litiasis, malignidad, enfermedad renal, entre otras. Si se confirma que está asociada a proceso infeccioso, si después de terminar el tratamiento, el general de orina es negativo, no requiere más investigación; a diferencia de las otras posibles causas.</p>	<p>C NICE <i>Quon DV, 2010</i></p>

	<p>El hematoma del psoas, más común a partir de la adolescencia. Puede ser espontáneo. Los datos clínicos son: izquierdo o derecha, según la localización; dolor lumbar, abdominal con flexión de la cadera y resistencia a la extensión del miembro pélvico ipsilateral, debilidad del cuádriceps, parestesias en cara anterior del muslo por compresión del nervio femoral y en raras ocasiones, anemia que puede ser grave. Cuando se presenta en el lado derecho, se puede confundir clínicamente con apendicitis.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Sorensen B, 2012</i></p>
	<p>El paciente requiere manejo hospitalario, tratamiento con CFC de acuerdo a lo indicado en el cuadro 4, reposo absoluto, evitando la deambulaci3n, inclusive con muletas. Al remitir el sangrado el paciente ingresar3 a un programa de rehabilitaci3n f3sica con la finalidad de restaurar y funci3n de la regi3n afectada y prevenir nuevas hemorragias. Ver anexo 5.3, cuadro 4</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Sorensen B, 2012</i></p>
	<p>Sospechar hematoma del psoas cuando la PCH presenta dolor lumbar, abdominal al flexionar la cadera, resistencia a la extensi3n del miembro pélvico afectado, debilidad de cuádriceps y/o parestesias en cara anterior del muslo. Sí es del lado derecho considerar diagn3stico diferencial con apendicitis. Cuando se confirme el diagn3stico por imagen, ultrasonido, tomograf3a o resonancia magnética, solicitar interconsulta a especialista en Medicina F3sica y Rehabilitaci3n.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Sorensen B, 2012</i></p>
	<p>El tratamiento es intrahospitalario, con aplicaci3n de CFC y reposo absoluto en cama. La aplicaci3n de CFC se mantiene hasta la resoluci3n completa del hematoma por estudio de imagen. Cuando se controle la hemorragia iniciar3 rehabilitaci3n f3sica. Ver anexo 5.3, cuadro 4</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Sorensen B, 2012</i></p>
	<p>Importante mantener vigilancia de signos vitales, en especial en ni3os peque3os, por riesgo de anemia aguda. Cuando el paciente se establece sí hay anemia compensada, tratar con hierro.</p>	<p>Punto de buena pr3ctica</p>


4.3 Seguimiento

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Es necesario que los pacientes sean evaluados de manera integral por el equipo multidisciplinario por lo menos una vez al año. En esta visita se revisará número de hemorragias anuales, consumo de CFC, revisión de resultados de laboratorio. Peso, talla, índice de masa corporal, tensión arterial.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	Tener un documento con una descripción precisa de los episodios hemorrágicos es esencial para el equipo multidisciplinario pueda tener una imagen significativa de la situación clínica del paciente y valorar si este requiere alguna otra intervención para mejorar su estado musculoesquelético. Para esto se requiere que el paciente cuente con un registro detallado de los episodios de hemorragia Ver anexo 5.3 figura 1	3 NICE <i>Poonnoose P, 2015</i>
	Es importante que el equipo instruya al paciente sobre como diferenciar el dolor de una hemartrosis aguda al dolor de una artritis crónica con la finalidad de mejorar la calidad de su registro y optimización del tratamiento. Una hemartrosis se acompaña de una sensación inusual (aura) en la articulación en combinación con aumento de volumen, calor local, incremento del dolor, pérdida progresiva del rango de movimiento o incapacidad funcional.	3 NICE <i>Poonnoose P, 2015</i>
	Toda PCH contará con un registro mensual con anotaciones sobre hemorragias, aplicación de CFC, entre otros y lo entregará al médico tratante, quien lo consignará en el expediente clínico, cuando menos una vez al año, o cada vez que el paciente sea valorado. Es importante incluir todos los eventos hemorrágicos y consumos de CFC, ya sea ambulatorio u hospitalizado. Ver anexo 5.3 figura 1	D NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Poonnoose P, 2015</i>
	Se recomienda que la PCH adulta sea valorada, de forma integral, por lo menos una vez al año por el equipo multidisciplinario. El paciente contará con un registro detallado de los episodios hemorrágicos. El equipo multidisciplinario educará al paciente para que pueda identificar los pródromos y síntomas de una hemartrosis aguda.	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Poonnoose P, 2015</i>

	<p>Un dato clínico muy sugestivo de hemartrosis aguda es la presencia de calor local. Se considera que mientras hay calor local hay hemorragia activa, a diferencia del dolor que puede ser un dato sugestivo.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>El equipo multidisciplinario valorará anualmente las siguientes áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Accesos venosos -Registro de episodios hemorrágicos. Uso de CFC y su respuesta -Estado musculoesquelético: evaluación con escalas clínicas y radiológicas. -Enfermedades transmitidas por transfusión (VHC, VHB, VIH). -Pruebas de laboratorio: BHC, pruebas de coagulación (TP, TTPa, fibrinógeno, factores de coagulación e inhibidores). Química sanguínea y Pruebas de funcionamiento hepático. -Estado psicosocial. -Salud bucal. -Comorbilidades en caso de tenerlas. -Actividad física -Tabaquismo y/o consumo de alcohol <p>La persona con hemofilia leve puede ser valorada con menos frecuencia. Ver anexo 5.3, cuadro 6</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013 De Moerloose P, 2012.</i></p>
	<p>Se recomienda el paciente con hemofilia adulto tenga al menos una valoración integral al año verificando los datos del cuadro 6 La persona con hemofilia leve puede ser valorada con menos frecuencia. Ver anexo 5.3, cuadro 6</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013 De Moerloose P, 2012.</i></p>
	<p>De acuerdo a la edad y al índice de masa corporal, es conveniente que en la revisión anual se le solicite al paciente perfil completo de lípidos. En caso necesario enviarlo a Medicina Familiar.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

4.4 Sexualidad

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La PCH puede tener relaciones sexuales de manera normal. El médico debe establecer un ambiente propicio para abordar el tema.	4 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Mauser-Bunschoten E, 2009</i>
	Las potenciales complicaciones asociadas a la hemofilia o a los tratamientos empleados, son: hemorragia del músculo iliopsoas, por lo que se recomienda la realización de movimientos más gentiles o considerar técnicas alternas de placer hacia la pareja. Brindar consejo acerca de posiciones con menor riesgo de sangrado de acuerdo al grado de artropatía, así como la aplicación de CFC y uso de analgésicos previo al acto sexual. Las artralgiás de hombros o codos así como las contracturas en flexión de rodillas o cadera pueden limitar la posición de misionero. Se fomentarán posiciones alternativas así como otras formas de satisfacción sexual.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Mauser-Bunschoten E, 2009</i> <i>Gianotten W, 2009</i>
	Se recomienda abordar el tema de sexualidad en un ambiente propicio.	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Mauser-Bunschoten E, 2009</i> <i>Gianotten W, 2009</i>
	Al igual que en otras patologías crónicas, la PCH puede presentar algún tipo de disfunción sexual (DS). En la valoración de la DS considerar las tres fases fisiológicas: 1) Deseo sexual, el cual puede alterarse por fatiga, bajos niveles de testosterona (uno de los efectos del inhibidor de proteasa ritonavir) 2) Fase de excitación, la cual puede estar afectada por patologías que afectan la circulación (v.g. hipertensión, diabetes y arteriosclerosis), así como el temor al dolor y por los efectos secundarios de antihipertensivos o antivirales; 3) Respuesta sexual (eyaculación y orgasmo) afectada principalmente por antidepresivos.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Mauser-Bunschoten E, 2009</i> <i>Gianotten W, 2009</i>

	<p>Ante la posibilidad de epistaxis como efecto secundario por congestión nasal e inhibición in vitro de la agregación plaquetaria, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa de vida media corta como el sildenafil o vardenafil, son los recomendados y es necesario utilizarlos con precaución y a dosis bajas. Tratamientos para disfunción eréctil como inyecciones a nivel de cuerpos cavernosos y el uso de bombas están contraindicados.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Mauser-Bunschoten E, 2009</i> <i>Gianotten W, 2009</i></p>
	<p>Sí el paciente lo requiere indicar los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa de vida media corta, sildenafil o vardenafil, con precaución y a dosis bajas. Nunca recomendar tratamientos para disfunción eréctil como inyecciones a nivel de cuerpos cavernosos y el uso de bombas. Sí el paciente lo requiere se enviará al paciente a urología.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Mauser-Bunschoten E, 2009</i> <i>Gianotten W, 2009</i></p>
	<p>Infecciones virales como la hepatitis C y el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA), influyen de diversas maneras en la aparición de la DS, ya sea por el riesgo o temor de transmisión a la pareja o por la propia enfermedad y su tratamiento. El riesgo de transmisión del Virus de la Hepatitis C (VHC) por contacto sexual es del 0 al 6%. En este grupo de pacientes se reporta un 21% de DS, porcentaje que puede incrementar con la terapia antiviral de interferón y ribavirina. EL Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tiene un impacto negativo mayor en el deseo sexual, en aquellos con terapia antirretroviral altamente activa se reporta una reducción de la libido y disfunción eréctil de 48 y 25% respectivamente.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Mauser-Bunschoten E, 2009</i> <i>Gianotten W, 2009</i></p>
	<p>La hemospermia también denominada hematospermia es una manifestación rara en la persona con coagulopatía, representa un problema médico y psicológico de alto impacto, ya que puede estar asociado a patologías urológicas como son: infecciones (prostatitis, uretritis, cistitis, epididimitis), tumores (prostático o vesical), litiasis de próstata, várices, quistes u obstrucción de vesícula seminal o vasos deferentes; o secundario a trauma perineal o actividad sexual intensa. En un 20%. Es idiopático En caso de recurrencia realizar una revisión exhaustiva mediante cistoscopia, sonografía, tomografía o resonancia magnética, con el aporte previo de CFC.</p>	<p>4 NICE <i>Girolami A, 2009</i></p>

	En la PCH con hemospermia (hematospermia) se recomienda evaluar patologías urológicas como infecciones (prostatitis, uretritis, cistitis, epididimitis), tumores (prostático o vesical), litiasis de próstata, várices, quistes u obstrucción de vesícula seminal o vasos deferentes; trauma perineal o actividad sexual intensa. En caso de recurrencia realizar una revisión exhaustiva mediante cistoscopia, sonografía, tomografía o resonancia magnética, con el aporte previo de CFC.	D NICE <i>Girolami A, 2009</i>
	Se recomienda que el médico hematólogo solicite valoraciones a los servicios de urología, psicología o terapeuta sexual en caso de se requiera	Punto de buena práctica


4.5 Comorbilidades

4.5.1 Padecimientos relacionados a la edad






	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	El incremento en la expectativa de vida en las PCH las expone a presentar enfermedades relacionadas al envejecimiento como son: diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, cáncer, hepatopatías, falla renal, osteoporosis, hipertrofia prostática, entre otros.	3 NICE <i>Angelini D, 2015.</i> <i>Angelini D, 2016</i>

4.5.1 Riesgo Cardiovascular

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	En términos de riesgo cardiovascular la deficiencia de factores de coagulación no tiene un efecto protector. Sin embargo hay publicaciones que señalan que la mayoría de los Eventos Cardiovasculares (ECV) se presentan en personas con hemofilia leve o moderada, indicando que la hemofilia grave pudiera proteger parcialmente contra estos eventos, esto último es controversial.	3 NICE <i>Kruse-Jarres R, 2012</i> <i>Minuk L, 2015</i> <i>Angelini D, 2015</i>

	<p>La prevalencia de enfermedad cardiovascular, en la población adulta con hemofilia, no se conoce. En Canadá se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico, en una cohorte de 294 pacientes, se reportó una prevalencia de FRCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipertensión 30.6%, • diabetes 9.9% • tabaquismo 20.7% • obesidad 23.5% • dislipidemia 22.1% • historia familiar 8.2% • terapia antirretroviral 12.2%. 	<p>2+ NICE <i>Minuk L, 2015</i></p>
	<p>También se han descrito como FRCV para el desarrollo de aterosclerosis en PCH, en general, la hiperlipidemia, tabaquismo, síndrome metabólico, y especialmente hipertensión y enfermedad renal crónica. El VIH puede también tener un papel importante en el desarrollo de ECV en la PCH adulta.</p>	<p>3 NICE <i>Angelini D, 2015</i> <i>Angelini D, 2016</i></p>
	<p>En 2015 en Taiwán, se realizó un estudio a nivel nacional, donde se comparó la aparición de Enfermedad Cardiovascular (ECV) entre PCH y población general. Se encontró que la prevalencia de ECV, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica fue similar en ambos grupos.</p>	<p>2+ NICE <i>Wang JD, 2016</i></p>
	<p>Se recomienda que a la PCH se vigile estrechamente por su médico tratante con la finalidad de establecer Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) como son: hipertensión, síndrome metabólico y diabetes, obesidad, tabaquismo, terapia antirretroviral y enfermedad renal crónica.</p>	<p>C NICE <i>Kruse-Jarres R, 2012</i> <i>Minuk L, 2015</i> <i>Angelini D, 2015</i></p>
	<p>Es necesario que en cada consulta el equipo multidisciplinario interrogue y consigne en el expediente sobre FRCV: tabaquismo, medir presión arterial medir índice de masa corporal, revisar perfil de lípidos completo y glucosa en ayuno, medir circunferencia de la cintura. Ver anexo 5.3, cuadro 7</p>	<p>3 NICE <i>Coppola A, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda que al PCH adulto se le identifique en cada consulta y se consigne en el expediente los factores de riesgo cardiovascular. Ver anexo 5.3, cuadro 7</p>	<p>C NICE <i>Coppola A, 2013</i></p>

E	Se reemplazará el factor deficiente para el tratamiento de los Síndrome Coronario Agudo (SICA) cuando se utilicen anticoagulante y/o antiagregantes plaquetarios alcanzando niveles de factores entre 30 y 60%. A este respecto se prefiere la infusión continua en lugar de bolos con la finalidad de evitar picos y valles en los niveles de factor aplicado.	3 NICE <i>Angelini D, 2015</i>
R	En caso de Síndrome Coronario Agudo (SICA) se recomienda elevar la actividad del factor deficiente entre 30 y 60%, en caso de usar terapia anticoagulante o antiagregante. Se prefiere la infusión continua del CFC en lugar de bolos, con la finalidad de evitar picos y valles en los niveles de factor aplicado.	C NICE <i>Angelini D, 2015</i>
E	Cuando se requiera un acceso arterial, para una intervención coronaria primaria, los niveles del factor deficiente se incrementaran a 80% de actividad, por 48 horas y con uso concomitante de antiagregantes plaquetarios. Se sugiere acceso radial en lugar del femoral porque este sitio tiene menor riesgo de hemorragias. Es preferible el uso de Stents metálicos en lugar de medicados.	3 NICE <i>Angelini D, 2015</i> <i>Mannucci P, 2009</i>
R	Cuando se requiera un acceso arterial para una intervención coronaria primaria se recomienda incrementar los niveles del factor deficiente a 80% en HA y 60% en HB, por 48 horas y uso concomitante de antiagregantes plaquetarios. El acceso recomendado es el radial. El stents metálico es el indicado sobre el medicado.	C NICE <i>Angelini D, 2015</i> <i>Mannucci P, 2009</i>
E	Para la profilaxis antitrombótica secundaria posterior a un SICA se recomienda dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg) y protección con dosis bajas del factor deficiente.	3 NICE <i>Mannucci P, 2009</i>
R	En caso de dar profilaxis antitrombótica secundaria posterior a un SICA, se recomienda dar dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg) y protección con dosis bajas del factor deficiente.	D NICE <i>Mannucci P, 2009</i>
E	Hay poca evidencia con el uso de los nuevos anticoagulantes orales, tipo dabigatran, rivaroxban y apixaban, en PCH para sustituir a los antagonistas de la vitamina K.	4 NICE <i>Mannucci P, 2012</i>
E	Para algunos grupos la hemofilia es una contraindicación para realizar fibrinólisis sistémica, sin embargo su uso en pacientes con hemofilia leve es controversial. En caso de realizarse, los niveles del factor de coagulación se mantendrán entre 80–100% en infusión continua, por lo menos 24 a 48 horas, durante y después de la fibrinólisis.	3 NICE <i>Mannucci P, 2009.</i>

	<p>En caso de indicar reperfusión con fibrinolisis, se recomienda mantener los niveles de factor de coagulación entre 80–100%, en infusión continua por lo menos 24 a 48 horas durante y después de la fibrinolisis.</p>	<p>C NICE <i>Mannucci P, 2009</i></p>
	<p>Otra complicación cardiovascular en el paciente con hemofilia asociada a la edad es la fibrilación auricular no valvular. Se sugiere el siguiente esquema de acuerdo a la escala de CHADS 2: ->30% de actividad con CHADS₂ <2: dosis bajas de ASA -> 30% de actividad con CHADS₂ > 2: antagonistas de vitamina K. -5 – 30% de actividad: dosis bajas de ASA -1-5% de actividad con CHADS₂ <2: No tratar -1-5% de actividad con DHADS₂ >2: Bajas dosis de aspirina -<1% de actividad con posibilidad de profilaxis con CFC CHADS₂ <2: No tratar -<1% de actividad con posibilidad de profilaxis con CFC CHADS₂ \geq: dosis bajas de ASA. - <1% de actividad sin posibilidad de profilaxis con CFC: no tratar. Ver anexo 5.3, flujograma 3</p>	<p>3 NICE <i>Mannucci P, 2009</i></p>
	<p>En caso de diagnosticar a un adulto con hemofilia y fibrilación auricular se recomienda el siguiente esquema de acuerdo a la escala de CHADS 2. Ver anexo 5.3, flujograma 3</p>	<p>C NICE <i>Mannucci P, 2009</i></p>
	<p>El PCH con fibrilación auricular, que dura más de 48 horas, es elegible para cardioversión y requiere la realización de un ecocardiograma transesofágico para descartar trombo intraauricular y por lo menos 4 semanas de anticoagulación iniciando los primeros cinco días con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) y posteriormente seguir con anticoagulantes orales, antagonistas de vitamina K, alcanzando y manteniendo el INR 2.5 (rango entre 2.0 y 3.0) manteniendo nivel de actividad del factor deficiente mínimo de 80%.</p>	<p>3 NICE <i>Mannucci P, 2009</i></p>
	<p>Se recomienda que en la PCH y fibrilación auricular, que dure más de 48 horas, se considere la cardioversión y anticoagulación, esta última se mantendrá por lo menos 4 semanas, iniciando los primeros 5 días con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y posteriormente con anticoagulantes orales, antagonistas de la vitamina K, alcanzar y mantener el INR en 2.5 (rango de 2.0 y 3.0); el nivel de actividad del factor deficiente mínimo de 80% en HA y 60% en HB. Es necesario realizar ecocardiograma transesofágico.</p>	<p>C NICE <i>Mannucci P, 2009</i></p>

E	En caso de que la fibrilación auricular dure menos de 48 horas no se requerirá terapia antitrombóticas antes, durante o posterior a la cardioversión.	3 NICE <i>Mannucci P, 2009</i>
R	No se recomienda terapia antitrombótica en la PCH adulta y fibrilación auricular, sometido a cardioversión, si duró menos de 48 horas.	C NICE <i>Mannucci P, 2009</i>
E	Cuando la PCH requiera la colocación de una prótesis valvular cardiaca, se recomienda el uso de válvula bioprostéticas (biológicas) ya que estas no requieren anticoagulación indefinida.	3 NICE <i>Mannucci P, 2009</i>
R	En caso que el PCH requiera una prótesis valvular cardiaca se recomienda la válvula bioprostéticas (biológicas) ya que estas no ameritan el uso de anticoagulación indefinida.	D NICE <i>Mannucci P, 2009</i>

4.5.2 Cáncer

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	La población con hemofilia no tiene mayor riesgo de desarrollar cáncer con respecto a la población en general excepto si estos pacientes están infectados con VIH y/o VHC. Estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin, carcinoma basocelular, sarcoma de Kaposi o carcinoma hepatocelular.	3 NICE <i>Coppola A, 2013</i>
E	La hemofilia no es una contraindicación para el tratamiento del cáncer incluyendo cirugías, siempre que el paciente recibe CFC. Es conveniente determinar diariamente los niveles del factor de coagulación para optimizar la terapia.	4 NICE <i>Mauser-Bunschoten E, 2009</i>
R	Se recomienda realizar cualquier procedimiento y tratamiento relacionado al cáncer en el paciente con hemofilia, siempre y cuando este tenga una cobertura adecuada con CFC. Se determinará diariamente los niveles del factor de coagulación.	D NICE <i>Mauser-Bunschoten E, 2009</i>
E	Debido a que el cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en los varones y el 90% de este se detecta a través de pruebas de tamizaje con la determinación de APE, es el urólogo quien descartará este tipo de cáncer, considerará cuando realizar una biopsia prostática, siempre, previamente se administrará CFC.	3 NICE <i>Coppola A, 2013.</i>

R




Se recomienda que todo varón adulto con hemofilia sea valorado periódicamente por un urólogo para descartar cáncer de próstata. En caso de realizar una biopsia prostática se administrarán CFC previo al procedimiento.

C
NICE
Coppola A, 2013.



4.5.3 Daño Renal



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Las causas potenciales de Daño Renal Crónico (DRC), incluyen la hipertensión arterial, así como la hemorragia genitourinaria. Este insulto continuo puede dañar la estructura renal. Esta correlación es controversial, sin embargo sí existe una clara asociación entre la DRC con infecciones por VHC y VIH, está bien documentado nefropatía, glomerulonefritis, nefritis intersticial y nefropatía membranosa desencadenado por estos virus.	3 NICE <i>Angelini D, 2015</i> <i>Angelini D, 2016</i>
E	Factores de riesgo para desencadenar daño renal en PCH: <ul style="list-style-type: none"> • hipertensión arterial • diabetes • vejez • infecciones por HIV y HCV (en sus diferentes presentaciones clínicas) • nefrotoxicidad por medicamentos (antibióticos, antivirales) • hematuria Ver anexo 5.3, cuadro 8	3 NICE <i>Esposito P, 2013</i>
R	Se recomienda que a la PCH que presente algunas de las siguientes condiciones darle seguimiento de la función renal, cuando menos una vez al año y enviarlo a urología y/o nefrología tan pronto sea necesario. Ver anexo 5.3, cuadro 8	C NICE <i>Esposito P, 2013</i>
E	Kulkarni reporta una mayor incidencia de enfermedad crónica renal en pacientes con hemofilia versus personas sin hemofilia de 4.7/1000 /año vs 2.9/1000/año, respectivamente. Los factores asociados para el desarrollo en enfermedad renal crónica incluyeron hipertensión, diabetes, infección por VIH, coinfección por VHC, hematuria y uso concomitantes de agentes antifibrinolíticos, edad avanzada y raza no caucásica.	3 NICE <i>Coppola A, 2013</i> <i>Angelini D, 2015</i>

	<p>En caso de que el PCH requiera diálisis es necesario individualizar cada caso, tomando en cuenta las preferencias del paciente, para decidir la terapia de sustitución de la función renal.</p> <p>La hemodiálisis (HD) expone al paciente a un mayor riesgo de hemorragia. Si se emplea heparina para evitar la formación de coágulos extracorpóreos se administrará CFC antes y después de cada procedimiento para mantener en 80% la actividad del factor del factor deficiente.</p> <p>De forma alterna la hemodiálisis se puede realizar sin heparina.</p>	<p>3 NICE <i>Angelini D, 2015</i> <i>Mannucci P, 2009</i></p>
	<p>Para realizar la HD se requiere de un acceso venoso central. Antes de colocar un acceso vascular temporal, es necesario elevar los niveles del factor al 100% en caso de HA y al 80% en HB y mantenerlos entre 80 y 100% por 3 días posteriores al procedimiento y entre 30 al 75% por 1 o 5 días más.</p> <p>Los accesos venosos permanentes son preferidos por su larga duración y menor riesgo de infección.</p>	<p>3 NICE <i>Angelini D, 2015</i> <i>Mannucci P, 2009</i></p>
	<p>Se recomienda que para realizar hemodiálisis (HD) se instale un acceso venoso central (temporal o permanente). Previo a su colocación elevar los niveles del factor deficiente al 100%, en caso de HA y al 80% en HB, y mantener estos niveles entre 80 y 100% por 3 días posteriores al procedimiento y del 30 al 75% por 1 o 5 días más.</p> <p>De preferencia utilizar accesos venosos permanentes.</p>	<p>C NICE <i>Angelini D, 2015</i></p>
	<p>La instalación de una fístula arteriovenosa como acceso vascular puede reducir significativamente el riesgo de infecciones.</p>	<p>3 NICE <i>Esposito P, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda considerar instalar una fístula arteriovenosa, como acceso vascular para hemodiálisis, con la administración previa de CFC.</p>	<p>D NICE <i>Esposito P, 2013</i></p>
	<p>En teoría la diálisis peritoneal (DP) es preferible sobre la HD porque no requiere la colocación de un acceso venoso o administración de heparina, solo amerita la aplicación del CFC al momento de la inserción del catéter para DP, sin embargo, la DP incrementa el riesgo de peritonitis infecciosa, particularmente en aquellos pacientes infectados por el VIH y/o VHC.</p>	<p>4 NICE <i>Mannucci P, 2009</i></p>
	<p>Se recomienda que antes de la colocación de un catéter de diálisis peritoneal se administre una dosis de CFC.</p>	<p>C NICE <i>Mannucci P, 2009</i></p>



	Se recomienda evaluar el riesgo y el beneficio de cada modalidad de terapia de sustitución de la función renal de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente, experiencia del médico tratante, del nefrólogo y la infraestructura hospitalaria.	Punto de buena práctica
	La cirugía de catarata requiere de la terapia de reemplazo con CFC. Estos se administrarán 1 hora antes del procedimiento con la finalidad de disminuir el riesgo de hemorragia asociado a la anestesia local más que la hemorragia por la extracción.	4 NICE <i>Mannucci P, 2009</i>
	Se recomienda que antes de una cirugía de catarata se administre la terapia de reemplazo con CFC. Estos se administrarán 1 hora antes del procedimiento con la finalidad de disminuir el riesgo de hemorragia asociado a la anestesia local más que la hemorragia por la extracción.	D NICE <i>Mannucci P, 2009</i>




4.5.2 Osteoporosis

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>La osteoporosis se caracteriza por una reducción de la masa ósea con disrupción de la microarquitectura del hueso, lo que da como resultado una disminución de su fortaleza y un incremento de fracturas.</p> <p>La acumulación de masa ósea en etapas tempranas de la vida es importante para prevenir osteoporosis en las etapas tardías. La masa, densidad, resistencia de los huesos y la maduración del esqueleto se completa en etapas tempranas de la tercera década de la vida y está determinado por factores genéticos, peso corporal y actividad física.</p>	3 NICE <i>Hermans C, 2014</i>
	<p>La PCH grave tiene riesgo de tener masa ósea reducida, ya sea por periodos largos de inmovilidad, el no cargar peso, así como infecciones transmitidas por transfusión (VHC y VIH).</p> <p>Los niños tratados a demanda tienen mayor riesgo de osteoporosis que los tratados con profilaxis.</p> <p>El adulto mayor con hemofilia, a pesar de haber sido tratado con profilaxis, tiene una densidad ósea más reducida que las personas sin hemofilia.</p>	3 NICE <i>Hermans C, 2014</i>

	<p>Con la finalidad de disminuir el riesgo de osteopenia/osteoporosis al PCH se estimulará a que realice actividad física con soporte de peso. A los que se les detecte osteopenia deben ser tratados por medicina Física y Rehabilitación y con suplemento de calcio y vitamina D. En caso de osteoporosis se individualizará el tratamiento con medicamentos tipo bifosfanatos.</p> <p>En el cuadro se muestra el seguimiento anual que recibirá el paciente a partir de los 40 años para detección temprana de osteopenia u osteoporosis.</p> <p>Ver anexo 5.3, cuadro 9</p>	<p>3 NICE <i>Hermans C, 2014</i></p>
	<p>Se recomienda estimular al paciente a realizar actividad física con soporte de peso. A partir de los 40 años dar seguimiento para detección de osteopenia u osteoporosis y tomar las medidas correspondiente; sí se detecta osteopenia enviarlo a Medicina Física y rehabilitación, en caso de osteoporosis enviarlo a Endocrinología para valorar uso de bifosfanatos.</p> <p>Ver anexo 5.3, cuadro 9</p>	<p>C NICE <i>Hermans C, 2014</i></p>




4.5.3 Dolor Crónico

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>El dolor articular en la PCH es común y puede ser agudo o crónico. La percepción del dolor es subjetiva, ampliamente variable, única en cada persona e influyen ciertos factores como estrés, ansiedad, atención y distracción.</p> <p>El dolor agudo en hemofilia está relacionado con hemorragia aguda, aunque también puede ser secundario a otras causas similar a la población en general, ej. fractura.</p>	<p>3 NICE <i>Auerswald G, 2016</i></p>
	<p>El dolor crónico es prolongado y recurrente y por lo general es el resultado de artropatías. El dolor crónico es más complicado que el agudo y se puede asociar a cambios neurobiológicos, psicológicos y sociales. Este tipo de dolor puede afectar la calidad de vida y puede requerir manejo con fisioterapia, psiquiatría/psicología, ortopedia para reemplazo articular u otros tipos de tratamientos ortopédicos.</p>	<p>3 NICE <i>Auerswald G, 2016</i></p>

	<p>Para el tratamiento del dolor se evitarán los fármacos que alteran la función plaquetaria como el ácido acetilsalicílico y los anti inflamatorios no esteroideos (AINEs), excepto los inhibidores de la COX-2 (celecoxib, meloxicam, nimesulida). El paracetamol es una alternativa segura. Los esteroides no son recomendados por sus efectos colaterales.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Hermans C, 2011</i></p>
	<p>Se recomienda escalar los analgésicos: iniciar con paracetamol/acetaminofén, si no es eficaz, utilizar inhibidor de la COX-2 (celecoxib, meloxicam,). Evitar analgésicos como ácido acetilsalicílico y AINEs (excepto los inhibidores de la COX-2). No se recomienda el uso de esteroides.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Hermans C, 2011</i></p>
	<p>Se recomienda seguir las indicaciones de la EHTSB, por siglas de <i>European Haemophilia Therapy Standardisation Board</i>, por consenso, basadas en las de la Organización Mundial de Salud (OMS), para el tratamiento del dolor, agudo y crónico; con o sin comorbilidades en el PCH adulto. Ver anexo 5.3, cuadro 10</p>	<p>D NICE <i>Auerswald G, 2016</i></p>

4.6 Criterios de Referencia y Contrareferencia

4.5.4 Criterios de referencia


	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>Se recomienda referir a las unidades médicas de segundo o tercer nivel al paciente que presente una o más de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes heredo-familiares de hemorragia anormal. • Padecimiento actual caracterizado por hemorragias espontáneas, postraumáticas, postquirúrgicas, mayor de lo esperado de acuerdo al evento causal. 	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>En todos los casos deberá cumplirse con el envío de resumen clínico y la realización de los estudios de laboratorio siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuenta de plaquetas, TTPa, TP y TT. 	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>El segundo nivel podrá enviar pacientes al tercer nivel si no cuenta con el especialista y/o equipo multidisciplinario para el tratamiento integral del paciente con hemofilia.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>



Se podrá enviar de segundo a tercer nivel aquellos pacientes que necesiten la realización de estudios de coagulación o estudios de imagen especializados, que no disponga el segundo nivel.

Punto de buena práctica

4.5.5 Criterios de Contrareferencia

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Se recomienda contrarreferir de 3er a 2o nivel a las personas que cumplan con las condiciones para la vigilancia y tratamiento como:</p> <ul style="list-style-type: none">-Pacientes en quienes no se documenta hemofilia ni otras alteraciones hereditarias de la coagulación.-Pacientes con hemofilia leve o moderada que tengan un fenotipo leve y sin complicaciones asociadas a la hemofilia o su tratamiento.-Pacientes con descripción precisa del tratamiento establecido en el 3er nivel de atención, siempre y cuando se cuente con el recurso en la unidad referida	Punto de buena práctica

5 ANEXOS

5.1 Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y Tratamiento Hemofilia A y B en población > de 16 Años en el Segundo y Tercer Nivel de Atención**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **idiomas inglés y español**.
- Documentos publicados los últimos **10 años**
- Documentos enfocados **al diagnóstico y tratamiento de la hemofilia A y B en población \geq de 16 Años**.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

5.1.2 Estrategia de búsqueda

5.1.2.1 Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia A y B en Población \geq de 16 Años del Segundo y Tercer Nivel de Atención** en PubMed. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés y español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizaron los **términos MeSh hemofilia A, hemofilia B, diagnóstico, tratamiento, seguimiento, complicaciones**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **283 resultados**, de los cuales se utilizaron **47 documentos** para la elaboración de la guía.

BÚSQUEDA	RESULTADO
<pre>((((("Hemophilia B/blood"[Mesh] OR "Hemophilia B/classification"[Mesh] OR "Hemophilia B/complications"[Mesh] OR "Hemophilia B/congenital"[Mesh] OR "Hemophilia B/diagnosis"[Mesh] OR "Hemophilia B/mortality"[Mesh] OR "Hemophilia B/therapy"[Mesh])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND adult[MeSH]))) OR ((("Hemophilia A/blood"[Mesh] OR "Hemophilia A/classification"[Mesh] OR "Hemophilia A/complications"[Mesh] OR "Hemophilia A/congenital"[Mesh] OR "Hemophilia A/diagnosis"[Mesh] OR "Hemophilia A/mortality"[Mesh] OR "Hemophilia A/therapy"[Mesh])) AND ((Clinical</pre>	283 de documentos obtenidos

Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND adult[MeSH]))

Algoritmo de búsqueda:

1. Hemophilia B OR Hemophilia A [Mesh]
2. Blood [subheading]
3. classification [subheading]
4. complications [subheading]
5. congenital [subheading]
6. diagnosis [subheading]
7. mortality [subheading]
8. therapy [subheading]
9. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10. #1 AND #9
11. Clinical Trial[ptyp]
12. Meta-Analysis[ptyp]
13. Guideline[ptyp]
14. Observational Study[ptyp]
15. Practice Guideline[ptyp]
16. Review[ptyp]
17. systematic[sb]
18. #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19. #10 AND #18
20. last 10 years"[PDat]
21. #19 AND #20
22. Humans[Mesh]
23. #21 AND #22
24. English[lang] OR Spanish[lang]
25. #23 AND #24
26. adult[MeSH]
27. #25 AND #26
28. #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) AND (#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) AND (#20) AND (#22) AND (#24) AND (#26) AND #27

5.2 Escalas de Gradación

NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA POR NICE**

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-“ no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005. The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

Niveles de Evidencia, para estudios de Diagnóstico Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) 2009*

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	DIAGNÓSTICO
A	1a	Revisiones Sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad**, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos
	1b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico
	1c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
B	2a	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad
	2b	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico
	3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad
	3b	Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia
C	4	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente, los estándares de referencia no son objetivos, cegados o independientes, o las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes.
D	5	Opinión de expertas/os sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en “principios fundamentales”

*Adaptado de Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) Centre for Evidence Based Medicine-Levels of Evidence (March 1009). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?oO1025>. Visitado 28 agosto 2014

**Estudios con homogeneidad : se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección

5.2 Cuadros o figuras

Cuadro 1. Clasificación de la gravedad de acuerdo al nivel de factor deficiente en plasma y correlación clínica.

GRAVEDAD	NIVEL DE FACTOR	EPISODIOS HEMORRÁGICOS
Grave	<1%	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos.
Moderada	1 – 5%	Hemorragias espontáneas ocasionales, sangrado excesivo ante un traumatismo menor.
Leve	>5 – 40%	Hemorragias graves ante traumatismo mayor o cirugía. La hemorragia espontánea es rara.

Srivastava A, 2013

Cuadro 2. Metas terapéuticas para considerar que el tratamiento es adecuado.

Metas Terapéuticas en el Tratamiento

Prevención de hemorragias y detención del daño articular

Efectividad en el control de las hemorragias.

Tratar con CFC derivados plasmáticos o recombinantes para prevenir infecciones asociadas a transfusión y sí las tiene recibe el tratamiento adecuado.

Hay mejoría de la función articular. Se envía a valoraciones por ortopedia y medicina física y rehabilitación

Dispone de tratamientos para aliviar el dolor.

Apoya al paciente a incorporarse a las actividades cotidianas.

Atiende la salud psicosocial

Srivastava A, 2013

Cuadro 3. Definiciones de las modalidades de tratamiento según la terapia de reemplazo de factor

MODALIDAD	DEFINICIÓN
Tratamiento por episodios (“a demanda”)	Aplicación del CFC cuando hay evidencia clínica de una hemorragia.
Profilaxis continua	
Profilaxis primaria	Aplicación del CFC regular y continuo* que inicia en ausencia de enfermedad articular documentada por examen físico y/o estudios de imagen, y antes de que exista evidencia clínica de una segunda hemorragia en alguna articulación grande**, y antes de los 3 años de edad.
Profilaxis secundaria	Aplicación del CFC regular continuo* que inicia después de que se han producido 2 o más hemorragias en alguna articulación grande** y antes del inicio de una enfermedad articular documentada por examen físico y/o estudios de imagen.
Profilaxis terciaria	Aplicación del CFC regular y continuo* que inicia después de documentar enfermedad articular por examen físico y radiografías simples de las articulaciones afectadas.
Profilaxis intermitente	
Intermitente o periódica	Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias, durante períodos que no excedan 45 semanas al año. Casos de rehabilitación, viajes, entrenamientos.

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

**Articulaciones grandes: tobillos, rodillas, caderas, codos y hombros. CFC concentrado de factor de coagulación. Srivastava A, 2013

Cuadro 4. Dosis de FVIII y IX y duración del tratamiento de acuerdo a localización de la hemorragia

Localización de hemorragia	HEMOFILIA A		HEMOFILIA B	
	Nivel deseado de FVIII (UI/dL)	Duración tratamiento (días)	Nivel deseado de FIX (UI/dL)	Duración tratamiento (días)
Articular	40% - 60% (20-30 U/Kg)	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada	40%-60% (40-60 U/Kg)	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada
Muscular (excepto iliopsoas)	40% - 60% (20-30 U/Kg)	2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada	40%-60% (40-60 U/Kg)	2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada
Iliopsoas • Inicial • Mantenimiento	80%-100% (40-50 u/Kg) 30%-60% (15-30 u/Kg)	1-2 3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia.	60%-80% (60-80u/Kg) 30%-60% (30-60 u/Kg)	1-2 3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC/Cabeza • Inicial • Mantenimiento	80%-100% 50%	1-7 8-21	60%-80% 30%	1-7 8-21
Cuello y garganta • Inicial • Mantenimiento	80%-100% 50%	1-7 8-14	60%-80% 30%	1-7 8-14
Gastrointestinal • Inicial • Mantenimiento	80%-100% 50%	1-6 7-14	60%-80% 30%	1-6 7-14
Renal	50%	3-5	40%	3-5
Laceración profunda	50%	5-7	40%	5-7
Cirugía (mayor) • Preoperatorio • postoperatorio	80%-100% 60%-80% 40%-60% 30%-50%	1-3 4-6 7-14	60%-80% 40%-60% 30%-50% 20%-40%	1-3 4-6 7-14

Cuadro 5. Evaluación de respuesta a la aplicación del factor de coagulación deficiente en hemartrosis aguda

RESPUESTA	DATOS CLÍNICOS A EVALUAR
EXCELENTE	Total alivio del dolor dentro de las primeras 8 horas y/o desaparición de los síntomas de la hemorragia después de la inyección inicial, sin que sea necesaria otra terapia de reemplazo dentro de las 72 horas.
BUENA	Significativo alivio del dolor y/o mejoría de los síntomas de la hemorragia dentro de las 8 horas aproximadamente de haber aplicado una sola inyección, pero requiriendo más de una dosis de terapia de reemplazo dentro de las 72 horas para lograr una resolución completa.
MODERADA	Moderado alivio del dolor y/o mejoría de los síntomas de la hemorragia dentro de las 8 horas aproximadamente de haber aplicado una sola inyección inicial y requiriendo más de una inyección dentro de las 72 horas, pero sin resolución completa.
NINGUNA	Sin mejoría o con mejoría mínima, o empeoramiento de la condición, dentro de las 8 horas aproximadamente después de haber aplicado la inicial

Srivastava A, 2013

Cuadro 6. Revisiones recomendadas a realizarse cada año en clínica de hemofilia

TIPO DE EVALUACIÓN	MÉTODO
Accesos venosos	Revisar estado de las venas
Registro de episodios hemorrágicos	Solicitar registro de todos los episodios hemorrágicos. Consignarlo en expediente
Uso de CFC y la respuesta a los mismos.	Solicitar registro consumo de factor. Consignarlo en expediente
Estado musculoesquelético: evaluación con las escalas aceptadas, evaluación radiológica.	Aplicar escalas de evaluación clínica (HJHS) y radiológica, en especial en personas con daño articular.
Panel viral para enfermedades transmitidas por transfusión (VHC, VHB, VIH). Independiente del tipo de CFC con que se trate. Biometría hemática completa Química sanguínea Pruebas de funcionamiento hepático Pruebas de coagulación básicos (TP, TTPa, fibrinógeno y factores de coagulación cuando sea necesario (ideal realizar prueba de recuperación. Determinación de inhibidores con método Bethesda y/o Nijmegen	Estudios de laboratorio que se puede extender a perfil de lípidos, dependiendo de edad y características clínicas del paciente (edad, índice de masa corporal, hábitos alimenticios). En caso de seropositivo para VHC, VHB, VIH, investigar si está en tratamiento y estado de carga viral. Consignar todos los resultados en expediente y comentar resultados en nota clínica.
Estado psicosocial	Relaciones familiares e interpersonales
Salud bucal	Indispensable evaluación por odontólogo con limpieza bucal
Comorbilidades en caso de tenerlas	De acuerdo a edad enviar a evaluaciones con internista, urólogo, cardiólogo entre otros
Actividad física	Interrogar sobre actividad física y hacer recomendaciones
Tabaquismo y/o consumo de alcohol	Interrogar sobre consumo de tabaco, si lo requiere enviar a clínica de tabaquismo. Investigar consumo de alcohol.

Srivastava A, 2013, De Moerloose P, 2012.

Cuadro 7. Recomendaciones para valorar riesgo cardiovascular.

ELEMENTOS A VIGILAR

Dar seguimiento a tabaquismo

Medir presión arterial

Calcular índice de masa corporal: peso (kg)/altura (m²)

Determinación de colesterol de alta y baja densidad (LDH y LDL), glucosa en ayunas

Medir circunferencia de la cintura (cm)

HDL: LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD, LDL: LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD
Coppola A, 2013

Cuadro 8. Factores de riesgo para desencadenar enfermedad renal en el paciente con hemofilia.

FACTORES DE RIESGO

Hipertensión

Diabetes

Edad avanzada

Infecciones por Virus Inmunodeficiencia Humana (en diferentes presentaciones clínicas)

Infección por Virus de Hepatitis C (en diferentes presentaciones clínicas)

Medicamentos nefrotóxicos (antivirales, antibióticos, entre otros)

Hematuria

EPOSITO P, 2013

Cuadro 9. Recomendaciones para dar seguimiento para osteoporosis y osteopenia.

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PREDISPONENTES

Periodos de reposo prolongado

Uso de aditamentos para deambular

Comorbilidades asociadas con pérdida ósea

Índice de masa muscular bajo

Disminución de rangos de movimientos en articulaciones

Historia de inhibidores y edad

Medir en suero, cuando sea necesario, vitamina D

Realizar densitometría ósea de columna y cadera. Para estimar riesgo

HERMANS C, 2014

Cuadro 10. Recomendaciones para el manejo farmacológico del dolor agudo y crónico.

DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
SIN COMORBILIDADES:	
1-Paracetamol + tratamiento adyuvante	1-Paracetamol
2-Paracetamol + opioide débil o metamizol o inhibidores selectivos de COX2 o AINEs	2-Inhibidores selectivos de COX2 o AINEs o AINEs no selectivos \pm IBP o Paracetamol + opioide débil
3-Tramadol u opiodes fuertes	3-Tramadol u opiodes fuertes
DISFUNCIÓN HEPÁTICA	
1-Cuando se usa paracetamol y metamizol, se monitorizará la función hepática	Cuando se usa paracetamol y metamizol, se monitorizará la función hepática
2-No administrar dosis máximas de estos medicamentos	Indicar inhibidores selectivos de COX2 o AINEs sólo sí el daño hepático es crónico leve. También se monitorizará la función renal
	CON ENFERMEDAD O RIESGO CARDIOVASCULAR
	1-Usar con cautela los AINEs
	2-Evitar el uso de AINEs de efecto prolongado

Auerswald A, 2016

Figura 1-Registro para anotaciones tanto de eventos hemorrágicos como de las aplicaciones por mes.

CARNET ÚNICO DE PACIENTES CON HEMOFILIA (CPH)

NSS _____

Apellidos _____

Nombre (s) _____

Fecha Nacimiento (día/mes/año) _____

Edad _____ Sexo: _____

Unidad: _____ UMAE/Delegación

Médico Tratante _____

Tipo Hemofilia A [] B []

Gravedad Leve [] Moderado [] Grave []

Serología Viral Positiva VIH [] VCH [] VHB []

Inhibidores SI [] NO []

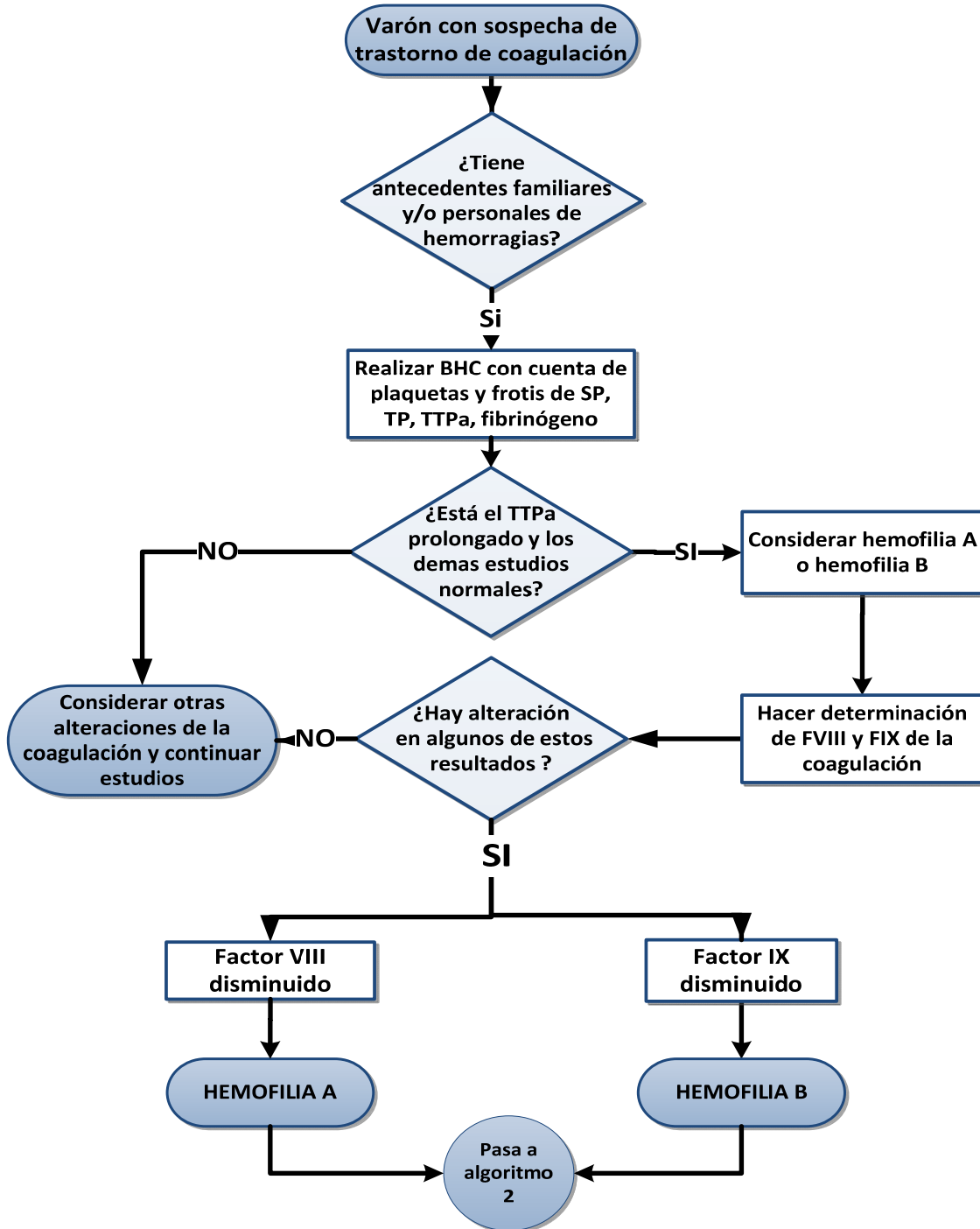
Tipo de inhibidores:
 Alta respuesta [] Baja respuesta []
 Catéter venoso central SI [] NO []
 Tratamiento en domicilio: SI [] NO []
 Modalidad de tratamiento:
 Demanda []
 Profilaxis Primaria []
 Profilaxis Secundaria []
 Fecha de inicio profilaxis _____

MES	TRATAMIENTO												HEMORRAGIA LOCALIZACIÓN	TIEMPO		
	HEMORRAGIA															
														Primaria		
														Secundaria		
														Demanda		
														Espontánea		
														Traumática		
														ROD. DER.		
														ROD. IZQ.		
														CODO DER.		
														CODO IZQ.		
														TOB. DER.		
														TOB. IZQ.		
														BUCAL		
														ORINA		
														HERIDA		
														OTRO		
														HORAS		
														DÍAS		
														TRATAMIENTO		
														D. Domicilio		
														H. Hospital		
														FACTOR		
														UIE		
														# INJEC.		
														OTROS		

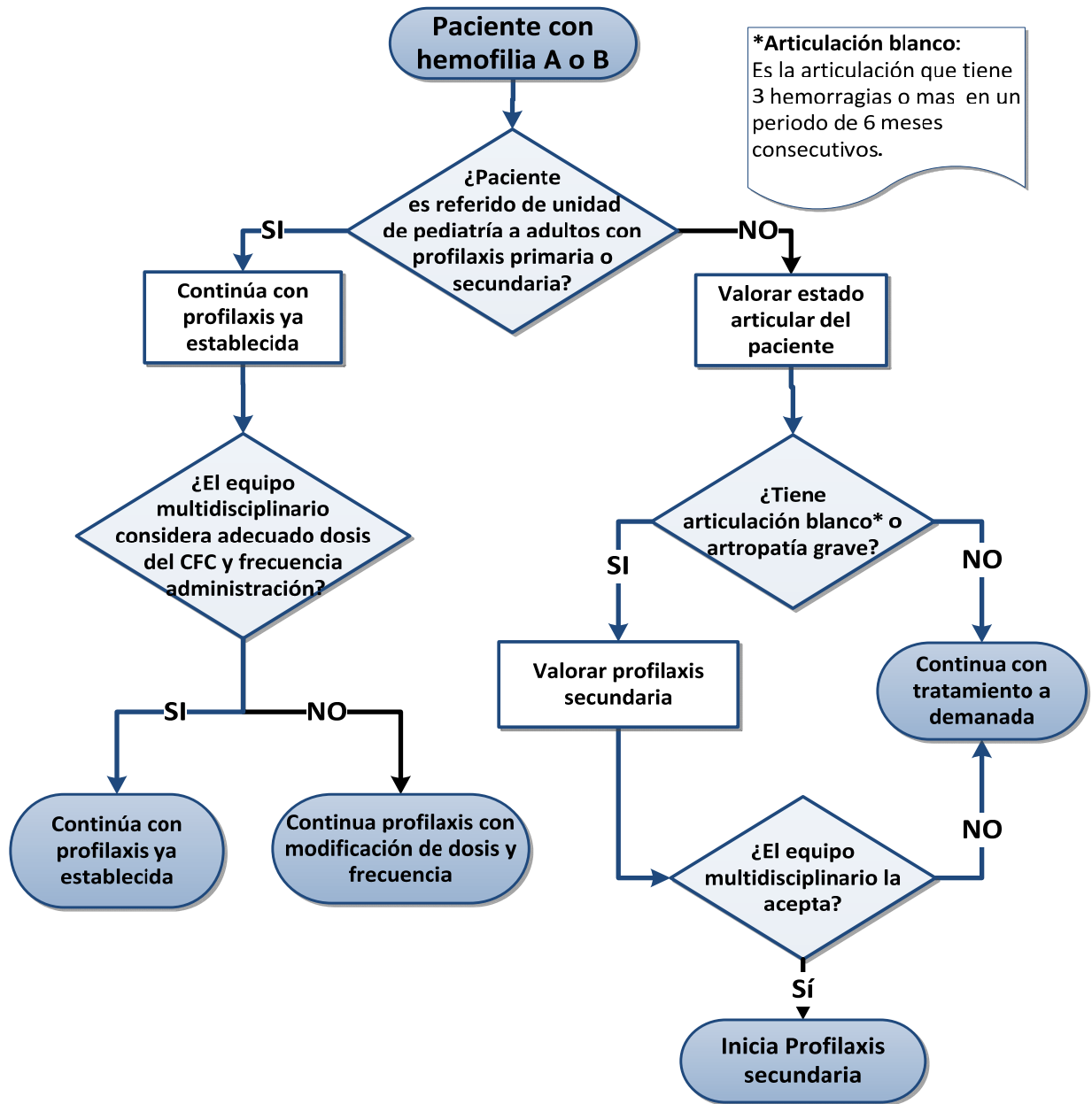
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

5.3 Diagramas de Flujo

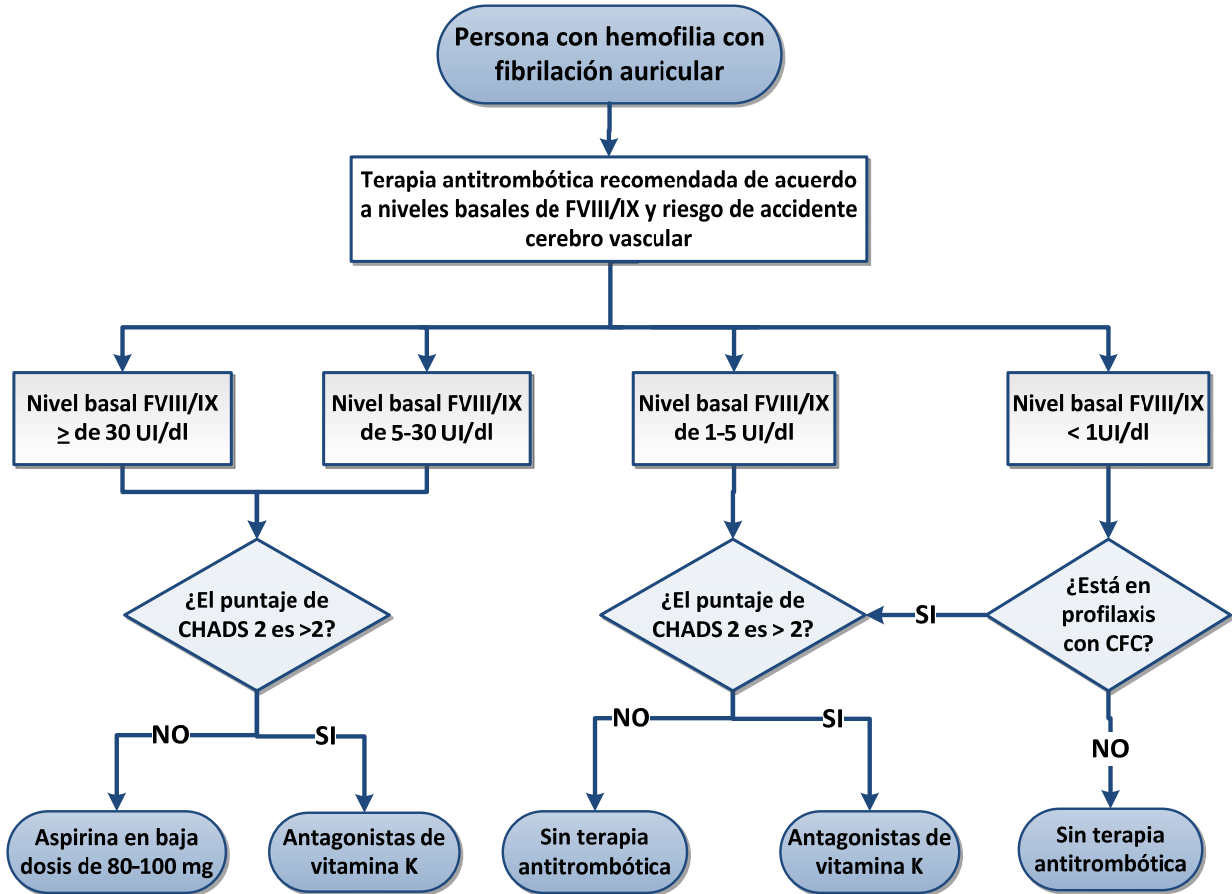
Algoritmo 1-Diagnóstico.



Algoritmo 2. Modalidades de tratamiento



Algoritmo 3. Recomendaciones de tratamiento para tratar PCH y fibrilación auricular



5.4 Listado de Recursos

5.5.1 Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Hemofilia A y B** del **Cuadro Básico de IMSS o ISSSTE** y del **Cuadro Básico Sectorial**:

CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA	PRESENTACIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
010.000.4239.00	Cada frasco ampula contiene: liofilizado Factor antihemofílico Humano 250 UI	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración intravenosa	Envase con un frasco ampula, frasco ampula con diluyente y equipo para administración.	Dolor en el sitio de inyección, cefalea, vértigo, reacciones alérgicas. Riesgo en el Embarazo C	Ninguna	Hipersensibilidad al fármaco, la administración de dosis altas puede producir hemólisis a pacientes con grupo sanguíneo A, B, o AB, no utilizar jeringa de vidrio para su administración.
010.000.5252.00	Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor VIII recombinante 250 UI	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración intravenosa	Envase con un frasco ampula con liofilizado, un frasco ampula con 10 ml de diluyente o jeringa con 2.5 ml de diluyente y equipo para administración	Reacción local en el sitio de la administración, mareo, rash, alteraciones en el gusto, hipertensión leve, disnea, prurito, desorientación, náusea y rinitis. Rara vez reacciones alérgicas graves tipo anafilaxia en jóvenes. Riesgo en el Embarazo C	Ninguna	Intolerancia conocida a los componentes de la fórmula. Hipersensibilidad a las proteínas de ratones o hámster Precauciones: Administrar sólo después de demostrar la deficiencia del factor VIII. Monitorizar por clínica y laboratorio el desarrollo de anticuerpos anti factor VIII (Inhibidores)
010.000.5253.00	Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor VIII recombinante 500 UI		Envase con un frasco ampula con liofilizado, un frasco ampula con 10 ml de diluyente o jeringa con 2.5 ml de diluyente y equipo para administración			
010.000.5850.00	Cada frasco con liofilizado contiene: Octocog alfa 250 UI.	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración intravenosa	Envase con un frasco ampula con liofilizado, un frasco ampula con 5 ml de diluyente y un equipo para la reconstitución.	Efectos adversos: Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, fiebre, erupción, enrojecimiento, edema de cara, urticaria, disnea y prurito. Inhibición del Factor VIII. Dolor abdominal, diarrea, cefalea, hiperhidrosis, mareos,	Ninguna	Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, a los excipientes o a las proteínas de ratón, o de hámster. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad y
010.000.5851.00	Cada frasco ampula con					

Diagnóstico y Tratamiento Hemofilia A y B en Población \geq de 16 años del Segundo y Tercer Nivel de Atención

	liofilizado contiene: Octocog alfa 500 UI.			parestesias. Riesgo en el Embarazo X		anafilaxia, desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII
010.000.5238.00	Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor IX 400 a 600 UI	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración intravenosa	Envase con un frasco ampula y diluyente.	Tromboembolia, hemólisis intravascular en pacientes con tipo sanguíneo A, B o AB, fiebre, rubor, hormigueo, hipersensibilidad, cefalea. Riesgo en el Embarazo C	Ninguna	Hipersensibilidad al fármaco. Hepatopatía, coagulación intravascular, fibrinólisis.
010.000.5343.00	Cada frasco ampula con liofilizado contiene: F IX de coagulación recombinante 500 UI	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración intravenosa	Envase con frasco ampula con liofilizado, una jeringa con 5 ml de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador.			
010.000.5343.01						
010.000.5344.00	Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor IX de coagulación recombinante 1000 UI.	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración intravenosa	Envase con frasco ampula con liofilizado, una jeringa con 5 ml de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador	Tromboembolia, hemólisis intravascular en pacientes con tipo sanguíneo A, B o AB, fiebre, rubor, hormigueo, hipersensibilidad, cefalea. Riesgo en el Embarazo C	Ninguna	Hipersensibilidad al fármaco. Hepatopatía, coagulación intravascular, fibrinólisis.
010.000.5344.01						
010.000.4237.00	Cada frasco ampula contiene: Ácido aminocaproico 5 g	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración local, oral e intravenosa	Envase con un frasco ampula con 20 ml.	Mareo, náusea, diarrea, malestar, cefalea, hipotensión, bradicardia, arritmias, tinitus, obstrucción nasal, lagrimeo, eritema, trombosis generalizada Riesgo en el Embarazo C	Los estrógenos y anticonceptivos orales aumentan la probabilidad de trombosis.	Hipersensibilidad al fármaco y evidencia de coagulación intravascular activa. Hematuria
010.000.0104.00	Cada tableta contiene: Paracetamol 500 mg	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración oral	Envase con 10 tabletas.	Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia, necrosis hepática, necrosis túbulorrenal e hipoglucemia. Riesgo en el Embarazo B	No deben administrarse más de 5 dosis en 24 horas ni durante más de 5 días. Interacciones: El riesgo de hepatotoxicidad al paracetamol aumenta en pacientes alcohólicos y en quienes ingieren medicamentos inductores del metabolismo como: fenobarbital, fenitoína y carbamazepina.	Hipersensibilidad al fármaco, disfunción hepática e insuficiencia renal grave.
010.000.0106.00	Solución oral, cada ml contiene: Paracetamol 100 mg		Envase con 15 ml, gotero calibrado a 0.5 y 1 ml, integrado o adjunto al envase que sirve de tapa.			
010.000.5505.00	Cada cápsula con colecoxib 100 mg	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración oral	Envase con 10 capsulas	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, náusea, dolor lumbar, edema, cefalea, vértigo, rinitis, faringitis y sinusitis. En menos del 2 % de los pacientes se presenta	Utilizar bajo estricta vigilancia médica y no exceder las dosis superiores recomendadas, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática,	Hipersensibilidad al fármaco y a los antiinflamatorios no esteroideos.
010.000.5506.00	Cada cápsula con colecoxib 200 mg		Envase con 20 capsulas			

Diagnóstico y Tratamiento Hemofilia A y B en Población \geq de 16 años del Segundo y Tercer Nivel de Atención

				melena, hipertensión, anemia y reacciones alérgicas y en menos del 0.1 % perforación gastrointestinal, hepatitis, arritmias y daño renal. Riesgo en el Embarazo C	insuficiencia cardiaca y renal y antecedentes de enfermedad ácido-péptica. Aumenta los efectos adversos de otros AINEs y de anticoagulantes. Contrarresta efecto de antihipertensivos.	
010.000.3421.00	Suspensión oral Cada 100 ml contienen: Meloxicam 0.150 g	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración oral	Envase con 40 ml y pipeta dosificadora de 5 ml.	Reacción de hipersensibilidad, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito y flatulencia. Puede producir sangrado por erosión, ulceración y perforación en la mucosa gastrointestinal. Riesgo en el Embarazo C	Disminuye el efecto antihipertensivo de inhibidores de la ECA y beta bloqueadores. Con colestiramina disminuye su absorción. Con otros AINEs aumentan los efectos adversos. Puede aumentar los efectos de los anticoagulantes y metotrexato. Con diuréticos puede producir insuficiencia renal aguda.	Hipersensibilidad al fármaco y al ácido acetilsalicílico, irritación gastrointestinal,
010.000.3423.00	Cada tableta contiene: Meloxicam 15 mg		Envase con 10 tabletas			
010.000.5169.00	Cada ampollita contiene: Acetato de desmopresina 15 μ g	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración parenteral	Envase con 5 ampollitas con 1 ml	Dolor abdominal, náusea, rubor facial durante la administración, palidez, cefalea. Riesgo en el Embarazo C.	La carbamazepina, clorpropamida y antiinflamatorios no esteroideos incrementan el efecto antidiurético.	Hipersensibilidad al fármaco, enfermedad de von Willebrand tipo 2b, Hemofilia B,
010.000.4308.00 010.000.4308.01	Cada tableta contiene: Citrato de sildenafil equivalente a Sildenafil 50 mg	De acuerdo a indicación médica. Vía de administración oral	Envase con 1 tableta. Envase con 4 tabletas.	Taquicardia, hipotensión, síncope, epistaxis, vómito, dolor ocular, erección persistente o priapismo. Se ha reportado muy rara vez, una asociación por el uso de estos medicamentos y la neuropatía óptica isquémica no arterítica, que causa disminución de la visión permanente o transitoria. La mayoría de los individuos afectados han tenido las siguientes características: edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, dislipidemia o tabaquismo. Riesgo en el Embarazo C	Potencia los efectos hipotensores de los nitratos usados en forma aguda o crónica. En caso de antecedentes de disminución o pérdida súbita de la visión de uno o ambos ojos, se debe analizar el riesgo en el uso del medicamento. En caso de ocurrir disminución repentina de la visión de uno o ambos ojos, se deberá suspender el medicamento y consultar a su médico.	Hipersensibilidad al fármaco. Administración concomitante con donadores de óxido nítrico, nitratos o nitritos orgánicos. Neuropatía óptica isquémica.
010.000.4309.00 010.000.4309.01	Cada tableta contiene: Citrato de sildenafil equivalente a Sildenafil 100 mg		Envase con 1 tableta. Envase con 4 tabletas.			

5.6 Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico(s) Clínico(s):	Hemofilia A y B		
CIE-9-MC / CIE-10	D66 (Deficiencia hereditaria del factor VIII) y D67 (Deficiencia hereditaria del factor IX)		
Código del CMGPC:	CIE-9MC: 89.0 (entrevista, consulta y evaluación diagnóstica. 89.03 Entrevista y evaluación descrita como global. 89.39 Otras mediciones y exámenes no quirúrgicos)		
TÍTULO DE LA GPC			
Diagnóstico y Tratamiento Hemofilia A y B en población \geq de 16 Años en el Segundo y Tercer Nivel de Atención			Calificación de las recomendaciones
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8 (desde adolescencia a adulto mayor). 7.9 (hombres) en la mayoría y 7.10 (mujeres) ocasionalmente.	4.12 (médicos especialistas), 4.21 (personal de laboratorio clínico), 4.27 (psicólogos/profesionistas de conducta no médicos), 4.6 (enfermeras especializadas), 4.32 (trabajadores sociales).	3.1.2 (segundo nivel de atención) y 3.1.3 (tercer nivel de atención).	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
DIAGNÓSTICO CLÍNICO			
Sospecha hemofilia hereditaria en todo varón con o sin historia familiar, que presente manifestaciones hemorrágicas de predominio musculoesquelético y/o cutáneo.			
Determina el tipo y gravedad de la hemofilia con la determinación del porcentaje de actividad plasmática de los factores VIII y IX, ya sea por método cromogénico (dos etapas) o coagulométrico (una etapa), para la determinación del FIX siempre solicita el coagulométrico. Realiza la clasificación de acuerdo a la actividad plasmática de los factores en: grave <1%, moderada 1-5% y leve 5-40% Ver anexo 5.3, cuadro 2			
Hace diagnóstico diferencial con enfermedad de von Willebrand, en especial en hemofilia A leve, con otras deficiencias de coagulación que sólo prolongan TTPa y con hemofilia A adquirida, en este último, si se presenta en la persona adolescente o adulta, que inicia manifestaciones hemorrágicas súbitamente, sin tener antecedentes familiares ni personales de trastornos de coagulación, sin ingesta de medicamentos, con TTPa prolongado que no corrige con mezclas de plasma fresco y con presencia de inhibidores neutralizantes contra el FVIII.			
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO			
Evalúa el comportamiento clínico revisando si el paciente cumple con las metas terapéuticas. Ver anexo 5.3, cuadro 4			
Le indica profilaxis secundaria al PCH grave y daño articular o con articulación blanco con dosis de CFC entre 20 a 30 UI/kg/ 3 veces por semana. O aplica otro régimen tomando en cuenta el patrón de hemorragia, estado musculoesquelético actual y el nivel de actividad física.			
Considera toda hemorragia en un paciente con hemofilia como una urgencia y le indica tratar cualquier episodio hemorrágico dentro de las dos primeras horas de haber recibido un traumatismo o iniciado los síntomas.			
Calcula la dosis de CFC dependiendo de la localización de la hemorragia. Valora la respuesta al tratamiento de la hemartrosis aguda. Ver anexo 5.3, cuadros 3 y 4			
Trata la hematuria con hidratación vigorosa, 3 l/m ² y reposo absoluto en cama por 48 h. En caso de que hematuria continúe, a pesar de la hiperhidratación, le aplicará CFC para elevar a un mínimo el FVIII a 50% y el FIX a un mínimo de 40%. Nunca utiliza antifibrinolítico en caso de hematuria.			
Al paciente con hematoma del psoas, confirmado por imagen, le aplica tratamiento es			

intrahospitalario, con aplicación de CFC y reposo absoluto en cama. La aplicación de CFC se mantiene hasta la resolución completa del hematoma por imagen. Solicita IC a especialista en Medicina Física y Rehabilitación para dar manejo conjunto.	
Recomienda el uso de DDAVP como tratamiento en hemorragias leves en paciente con hemofilia A leve o moderada que responde a la misma. La dosis que recomienda depende de la vía de administración: 150 μ g en cada narina si el peso es \geq de 40 kg o una sola aplicación de 150 μ g si es < 40 Kg, para aplicación nasal; para uso parenteral (intravenosa o subcutánea) utiliza dosis de 0.3 μ g/kg C/12 h. No excede de 3 días su uso.	
Utiliza ácido épsilon amino caproico en el paciente que presenta hemorragia en mucosas ya sea oral, nasal o menorragia, lo administra ya sea por vía oral o intravenoso, cada 4 a 6 horas, máximo 24g/día en adultos. Nunca lo utiliza en coagulación intravascular diseminada, enfermedad tromboembólica ni en hemorragia de vías urinarias altas.	
VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO	
Cuenta cada PCH de un registro mensual con anotaciones sobre hemorragias, # de aplicaciones de CFC, entre otros y lo solicita en cada consulta y lo consigna en el expediente clínico, cuando menos una vez al año, o cada vez que el paciente sea valorado.	
Todo PCH adulta es valorado de forma integral, por lo menos una vez al año por el equipo multidisciplinario. Favorece que el equipo multidisciplinario eduque al paciente para que este pueda identificar los pródromos y síntomas de una hemartrosis aguda.	
Toda PCH contará con un registro mensual con anotaciones sobre hemorragias, aplicación de CFC, entre otros y lo entregará al médico tratante, quien lo consignará en el expediente clínico, cuando menos una vez al año, o cada vez que el paciente sea valorado. Es importante incluir todos los eventos hemorrágicos y consumos de CFC, ya sea ambulatorio u hospitalizado.	
En cada consulta verifica que el equipo multidisciplinario interrogue y consigne en el expediente sobre FRCV: -Tabaquismo -Medir presión arterial -Medir índice de Masa Corporal -Revisar perfil de lípidos completo y glucosa en ayuno. -Medir la circunferencia de la cintura. Ver anexo 5.3, cuadro xx	
Ver anexo 5.3, cuadro xx	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

6 GLOSARIO

Antifibrinolítico: sustancia que evita la ruptura del coagulo. Se une al plasminógeno de forma reversible, bloqueando la unión de este a la fibrina lo que impide su transformación en plasmina, la cual es el principal fibrinolítico fisiológico.

Articulación blanco o diana: es la que tiene 3 hemorragias o más en un periodo de 6 meses consecutivos.

Artrocentesis: es la punción a una articulación con la finalidad de extraer líquido sinovial o sangre o administrar algún medicamento en el espacio articular.

Cardioversión: es un método para restablecer un ritmo cardiaco anormal a la normalidad puede ser eléctrica o medicamentosa.

Fenotipo clínico: es el comportamiento clínico de la persona con hemofilia independiente del nivel plasmático del factor deficiente.

Fibrinólisis sistémica: consiste en recanalizar precozmente un vaso sanguíneo mediante la lisis del trombo o coagulo que lo obstruye (utilizando medicamentos fibrinolíticos), para restablecer el flujo sanguíneo.

Hematospermia o hemospermia: presencia de sangre en el semen.

Lionización: es la inactivación del cromosoma X. En las mujeres heterocigotas para padecimientos ligados a cromosoma X (ej. portadoras de hemofilia), muestran un fenotipo similar a los varones hemicigotos (varones con hemofilia), debido a la inactivación preferencial del cromosoma X que lleva el alelo normal.

Membrana sinovial: es una delgada membrana que reviste la cápsula articular. Está compuesta de 2 capas; una celular (la íntima) y la otra vascular (más profunda).

Osteopenia: disminución de la densidad de la masa ósea. Se considera precursora de la osteoporosis.

Osteoporosis: enfermedad ósea caracterizada por una disminución de la densidad del tejido óseo y tiene como consecuencia una fragilidad exagerada de los huesos.

Sinoviortesis: es la aplicación intraarticular de una sustancia química o radioactiva con la finalidad de destruir la membrana sinovial.

Sinovectomía: técnica quirúrgica con la que se extirpa la membrana sinovial.

Stents: o endoprótesis vascular es un pequeño tubo de malla de metal que se expande dentro de una arteria del corazón.

Taquifilaxis: es la disminución gradual del efecto de un medicamento, cuando este se administra repetidamente.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016 Jan;53(1):35-9.
2. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015 Dec 5;2015(1):41-7.
3. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, et al. Pain and pain management in haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Dec;27(8):845-854
4. Berntorp E, Fischer K, Miners A. Models of prophylaxis. *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 4:136-40..
5. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1935-9.
6. Blanchette VS, O'Mahony B, McJames L, Mahlangu JN. Assessment of outcomes. *Haemophilia*. 2014 May;20 Suppl 4:114-20.
7. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost*. 2010, Jan;8(1):83-9.
8. Coppola A, Santoro C, Franchini M, Mannucci C, Mogavero S, Molinari AC, et al. Emerging issues on comprehensive hemophilia care: preventing, identifying, and monitoring age-related comorbidities. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Oct;39(7):794-802.
9. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. Old and new challenges in hemophilia management. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Oct;39(7):693-6. doi: 10.1055/s-0033-1357298.
10. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):319-25.
11. Esposito P, Rampino T, Gregorini M, Fasoli G, Gamba G, Dal Canton A. Renal diseases in haemophilic patients: pathogenesis and clinical management. *Eur J Haematol*. 2013 Oct;91(4):287-94.
12. Forsyth AL, Zourikian N, Rivard GE, Valentino LA. An 'ice age' concept? The use of ice in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia. *Haemophilia*. 2013 Nov;19(6):e393-6.
13. Gianotten WL, Heijnen L. Haemophilia, aging and sexuality. *Haemophilia*. 2009 Jan;15(1):55-62
14. Girolami A, Scarparo P, Candeo N, Sartori R, Scandellari R, Girolami B. Hemospermia in patients with congenital coagulation disorders: a study of three cases. *Acta Haematol*. 2009;121(1):42-6.
15. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Feb;89(2):197-206.
16. 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 May;17(3):383-92.
17. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med*. 2011 May;13(5):365-76.
18. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol*. 2012 Apr;88(4):329-35.

19. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Nemes L, et al. on behalf of the EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622–31
20. Kruse-Jarres R, Quon D, Schramm W, Dolan G. Management of bleeding disorders in the elderly. *Haemophilia*. 2012 May;18 Suppl 2:37-45
21. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014 Oct 17;5:207-18.
22. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11(6):1119-27.
23. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009 Dec 17;114(26):5256-63.
24. Mannucci PM. Management of antithrombotic therapy for acute coronary syndromes and atrial fibrillation in patients with hemophilia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Mar;13(4):505-10.
25. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009 Jul;15(4):853-63
26. Minuk L, Jackson S, Iorio A, Poon MC, Dilworth E, Brose K, et al. Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-Related CVD in Haemophilia Epidemiological Research (ARCHER study). *Haemophilia*. 2015 Nov;21(6):736-4
27. Negrier C, Seuser A, Forsyth A, Lobet S, Llinas A, Rosas M, et al. The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity. *Haemophilia*. 2013 Jul;19(4):487-98.
28. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2038-44.
29. Pai M, Key NS, Skinner M, Curtis R, Feinstein M, Kessler C, et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia*. 2016 Jul;22 Suppl 3:6-16.
30. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016 Jul 9;388(10040):187-97.
31. Poonnoose PM, van der Net J. Musculoskeletal outcome in hemophilia: bleeds, joint structure and function, activity, and health-related fitness. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Nov;41(8):872-9.
32. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Jul 1;16(4):683-5.
33. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J. 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 May;149(4):498-507.
34. Rodriguez-Merchan EC. Musculo-skeletal manifestations of haemophilia. *Blood Rev*. 2016 Sep;30(5):401-9.
35. Sakurai Y, Takeda T. Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. *J Immunol Res*. 2014;2014:320674.
36. Simpson ML, Valentino LA. Management of joint bleeding in hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2012

Aug;5(4):459-68

37. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med.* 2010 Aug;39(2):158-65.
38. Sørensen B, Benson GM, Bladen M, Classey S, Keeling DM, McLaughlin P, et al. Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world. *Haemophilia.* 2012 Jul;18(4):598-606
39. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013 Jan;19(1):e1-47.
40. Srivastava A. Haemophilia care - beyond the treatment guidelines. *Haemophilia.* 2014 May;20 Suppl 4:4-10.
41. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, Gagliano F, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost.* 2015 Jul;114(1):35-45.
42. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost.* 2012 Mar;10(3):359-67
43. Van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 24;(12):CD011385.
44. Wang JD. Comorbidities of cardiovascular disease and cancer in hemophilia patients. *Thromb J.* 2016 Oct 4;14(Suppl 1):34.
45. Wong T, Recht M. Current options and new developments in the treatment of haemophilia. *Drugs.* 2011 Feb 12;71(3):305-20.
46. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M. Therapeutic problems in elderly patients with hemophilia. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(11):567-76.
47. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev.* 2013 Jul;34(7):289-94.

8 AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Instituto Mexicano del Seguro Social y al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades del **Instituto Mexicano del Seguro Social y la Secretaría de Salud** que participaron en los procesos de **validación, verificación** su valiosa colaboración en esta guía.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9 COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Gilberto Pérez Rodríguez	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa del Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Brendha Rios Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador