

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

Actualización
2018

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA HEREDITARIA EN \leq DE 16 AÑOS

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: GPC-IMSS-141-18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL
MTRO. TUFFIC MIGUEL ORTEGA

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. EFRAÍN ARIZMENDI URIBE

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
DRA. ITALY ADRIANA ARVIZU

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

COORDINACIÓN DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS
DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

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. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de interés 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 de Hemofilia Hereditaria en \leq de 16 Años**. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social; **2018**.

Disponible en:
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

Actualización: **Parcial**

ISBN en trámite

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2018

COORDINACIÓN				
Dra. Adolfin Socorro Bergés García	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
AUTORÍA				
Dra. María Guadalupe Ortiz Torres	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Médico de Base UMAE HG CMN La Raza	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Berenice Sánchez Jara	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Médico de Base UMAE HG CMN La Raza	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Mónica Lozano Garcidueñas	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Médico de Base	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Lourdes Cecilia Correa Gonzáles	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social y Secretaría de Salud	Médico de Base	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Ana Itamar Gonzalez	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Médico de Base HGR1- Dr. Carlos McGregor	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dr. Miguel Angel López Hernández	Hematólogo Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social y Secretaría de Salud	Médico de Base	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dr. Jaime García Chavez	Hematología	Instituto Mexicano Seguro Social	Médico de Base UMAE HE-CMN La Raza	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
VALIDACIÓN				
Protocolo de Búsqueda				
Dra. Adolfin Socorro Bergés García	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social (IMSS)	Coordinadora de Programas Médicos	AMEH
Guía de Práctica Clínica				
Dr. Efraín Aquino	Hematólogo Pediatra	<Institución>	Médico de Base Cargo/Unidad	AMEH
Dr. Carlos Martínez Murillo	Hematología	Hospital General de México SS.	Médico de Base	AMEH
REVISIÓN				
Dra. Herminia Benitez Aranda	Hematóloga Pediatra	Federación de Hemofilia de la República Mexicana	Asesora Médica	Academia Nacional de Medicina. AMEH

ÍNDICE

1.	Aspectos Generales	6
1.1.	Metodología	6
1.1.1.	<i>Clasificación</i>	6
1.2.	Actualización del año 2012 al 2018.....	7
1.3.	Introducción.....	8
1.4.	Justificación	9
1.5.	Objetivos	10
1.6.	Preguntas clínicas	11
2.	Evidencias y Recomendaciones	13
2.1.	Promoción a la salud.....	14
2.2.	Diagnóstico	15
2.3.	Tratamiento.....	23
2.4.	Opciones Terapéuticas.....	28
3.	Anexos	68
3.1.	Algoritmos.....	68
3.2.	Cuadros o figuras.....	71
3.3.	Tabla de Medicamentos	84
3.4.	Listado de Recursos	88
3.4.1.	Protocolo de Búsqueda.....	88
3.4.2.	<i>Búsqueda de Guías de Práctica Clínica</i>	88
3.4.3.	<i>Búsqueda de Revisiones Sistemáticas</i>	89
3.4.4.	<i>Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales***</i>	90
3.4.5.	<i>Escalas de Gradación</i>	92
3.5.	Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave.....	94
4.	Glosario	96
5.	Bibliografía	98
6.	Agradecimientos	104
7.	Comité Académico	105

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. METODOLOGÍA

1.1.1. Clasificación

CATÁLOGO MAESTRO: GPC-IMSS-141-18

Profesionales de la salud	Médicos especialistas en Hematología Pediátrica y de Adultos
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: D66 Deficiencia hereditaria del factor VIII D67 Deficiencia hereditaria del factor IX
Categoría de GPC	Niveles de atención de la enfermedad: segundo y tercer nivel es
Usuarios potenciales	Médicos especialistas en Hematología Pediátrica y de Adultos, especialistas en ortopedia, medicina Física y rehabilitación, urgencias, personal de laboratorio clínico, trabajo social, enfermería, odontología, psicología, estudiantes y residentes afines.
Tipo de organización desarrolladora	Nombre de Instituciones que desarrollan, entidades federativas y hospitales que participan: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)-UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, UMAE HE Centro Médico Nacional La Raza, HGR 1 Dr. Carlos Mc Gregor, HGR-SLP, HGR-Sonora, HGR Tuxtla, Gtz, Chiapas, UMAE 14-Veracruz, UMAE Manuel Ávila Camacho, Puebla.
Población blanco	Hombres \leq 16 años con hemofilia A o B hereditaria.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: entrevista, consulta y evaluación diagnóstica, evaluación descrita como global. Otras mediciones específicas
Impacto esperado en salud	Disminuir la morbi-mortalidad asociada a complicaciones derivadas de las hemorragias Reducción de costos al estandarizar los procesos de diagnóstico y seguimiento. Mejorar la calidad de vida del paciente pediátrico con hemofilia. Impactar favorablemente en el pronóstico y calidad de vida de este grupo de personas.
Metodología¹	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación, verificación y revisión Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	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, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: agosto /2018 Número de fuentes documentales utilizadas: 0 número total de fuentes vigentes de la guía original, del periodo al periodo 2012 y <número total de las fuentes 79 utilizadas en la actualización, del periodo al periodo: 2012-2018, especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía. Guías seleccionadas: 1 Revisiones sistemáticas: 5. Ensayos clínicos: 6. Pruebas diagnósticas: 1 Estudios observacionales: 3 Otras fuentes seleccionadas: 63.
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Validación de la GPC por pares clínicos.
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Actualización	Año de publicación de la actualización: Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

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 1°, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

1.2. Actualización del año 2012 al 2018

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 **Título** de la guía:

Título desactualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica.**

Título actualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Hereditaria en \leq de 16**

2. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:

- **Promoción de la salud**
- **Diagnóstico**
- **Tratamiento**
- **Pronóstico**
- **Desenlace**

1.3. Introducción

En las últimas tres décadas la hemofilia ha pasado de ser una enfermedad hemorrágica casi siempre fatal, a ser una entidad molecular bien caracterizada. Actualmente, entre las enfermedades monogénica, fibrosis quística, talasemia y distrofia muscular, la hemofilia es la que tiene el tratamiento más seguro y eficaz. La disponibilidad de terapia de reemplazo con concentrados de factores de la coagulación seguros y de alta calidad, ha sido importante, no solo para reducir la mortalidad por hemorragias, sino también para implementar los regímenes de tratamiento profiláctico, que se han convertido en el tratamiento óptimo, con la finalidad de prevenir las hemorragias articulares y concomitantemente el daño articular crónico, permitiendo al paciente llevar una vida lo más cercano a lo normal. (Giordano P, 2013).

Además de los avances en el tratamiento, otra área que ha tenido avances significativos es el seguimiento de los resultados del cuidado del paciente con hemofilia. En la última década se ha visto renovado el interés en la elaboración de herramientas para valorar los resultados del tratamiento. Además, recientemente se ha reconocido la heterogeneidad del fenotipo de la enfermedad, aun con el mismo grado de gravedad, no solo en términos del perfil hemorrágico, sino también de la extensión del daño articular a causa de las hemorragias, así como la respuesta farmacocinética a los concentrados de factores de coagulación. Con estos avances se ha logrado un mayor impacto en cómo definir la enfermedad, así como sentar nuevas bases para su tratamiento. (Srivastava A, 2015)

La incidencia mundial de hemofilia A se ha estimado en 1:5,000 habitantes hombres y en el caso de hemofilia B es 1:30,000 habitantes hombres. De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia, actualmente existe registro de más de 150,000 pacientes en 77 países. Sin embargo, se estima que deben existir alrededor de 400 mil en todo el mundo. En Estados Unidos de América existen aproximadamente 15,000 personas afectadas (www.wfh.org). En el caso de México, de acuerdo a cifras proporcionadas por la Federación de Hemofilia de la República Mexicana (FHRM), se tienen registrados aproximadamente 6,022 pacientes con hemofilia (www.hemofilia.org.mx).

Los retos en pediatría son diferentes a los del adulto, ya que si no son tratados adecuadamente pueden evolucionar a ser portadores de discapacidad permanente.

1.4. Justificación

La hemofilia es un padecimiento hereditario, ligado al cromosoma X, por lo que la mayoría de los afectados son hombres. Existe alrededor de un 30 % de personas afectadas en que se desconoce antecedentes familiares relacionados. Hasta el momento, no se cuenta con una cura de manera permanente, por lo que es importante incidir en ofrecerles el mejor tratamiento disponible para que logren ser similares a sus pares. Esta enfermedad tiene un alto impacto social, ya que sin un tratamiento adecuado se pueden presentar complicaciones musculoesqueléticas, neurológicas e infecciosas que generan un costo aún mayor en su atención y en la demanda de servicios.

Con los tratamientos actuales se ha logrado detener las complicaciones infecciosas, tales como Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus hepatitis C y B, asociadas al uso plasma y crioprecipitados, así como de Concentrados de Factores de Coagulación (CFC) derivados de plasma no tratados con procedimientos de inactivación viral. Hoy en día sólo está recomendado el utilizar CFC derivados plasmáticos tratados con alta tecnología contra virus conocidos y los recombinantes, obtenidos por ingeniería genética de ADN. Están en estudio nuevas moléculas no relacionadas a hemoderivados con mecanismos de acción diferentes a los CFC actuales. (Mannucci PM, 2016)

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Hereditaria en \leq de 16 años** 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 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:

- **Objetivo 1** Proporcionar recomendaciones óptimas sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hemofilia en la persona \leq de 16 años.
- **Objetivo 2** Lograr que el paciente pediátrico alcance la adultez con la menor discapacidad posible.
- **Objetivo 3** Servir de instrumento para estandarizar el tratamiento de la persona con hemofilia \leq de 16 años.

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad 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.

1.6. Preguntas clínicas

1. ¿Tiene a cesárea menor riesgo de HIC, en relación al parto vaginal?
2. ¿El RN, hijo de madre portadora o con antecedentes familiares de hemofilia, obtenido por parto vaginal tiene mayor riesgo de HIC que si se obtiene por cesárea?

En el paciente con hemofilia \leq de 16 años:

3. Diagnóstico
 - ¿Hacer el diagnóstico temprano, cuando existen AHF de hemofilia grave, mejora el pronóstico?
 - ¿Clasificar las etapas de la vida en recién nacido, lactantes, preescolar, escolar y adolescencia, y conocer localizaciones anatómicas de mayor riesgo de hemorragia, nos permitirá elaborar planes de tratamiento dirigidos?
 - De los estudios de laboratorio para realizar el diagnóstico ¿De las pruebas de tamizajes, el TTPa es mejor indicador para sospechar hemofilia en relación al TP y TT?
 - En el diagnóstico confirmatorio, ¿La prueba de coagulación de un paso tiene igual especificidad que la cromogénica?
4. Tratamiento
 - ¿Tratarlo en un centro de tratamiento que cuente con un equipo multidisciplinario experto en hemofilia reditúa mejores desenlace?
 - El riesgo de desarrollar inhibidores es diferente si se utiliza concentrados de coagulación de origen plasmático en comparación con el recombinante en pacientes no tratados previamente?
 - ¿Utilizar tratamientos coadyuvantes disminuye consumo de CFC?
 - ¿Si recibe una modalidad de tratamiento de acuerdo al tipo y gravedad, se optimizan los recursos?
 - **Profilaxis primaria**
 - ¿En profilaxis primaria, iniciada a menor edad, el daño articular será menor que si se inicia tardíamente?
 - **Profilaxis secundaria y terciaria**
 - ¿La modalidad de PS y PT, no previene el daño articular, pero en relación al tratamiento a demanda, sí lo detiene?
 - **Tratamiento a demanda**
 - ¿Se obtienen mejores resultados si el tratamiento a demanda el paciente lo recibe en casa?
 - ¿Con la profilaxis primaria en comparación con el tratamiento a demanda hay una mayor disminución de daño articular, hemorragia intracraneal y riesgo de aparición de inhibidores?
5. Tratamientos específicos
 - ¿Al tratar los eventos hemorrágicos de acuerdo a localización y gravedad se obtendrá mejor respuesta que si no se toman en cuenta estas variables?
 - ¿Cuál es tratamiento en cirugía de urgencias y programadas?
 - ¿Tener un programa de tratamiento dental, preventivo y correctivo, previene hemorragias en cavidad oral y por tanto disminuye consumo de factores de coagulación?
 - ¿Cuáles son las opciones de tratamiento para el manejo del dolor?
6. Tratamiento de secuelas

- ¿Los resultados de la sinoviortesis con material radiactivo son mejores que la química?
7. Seguimiento
- Utilizar herramientas estandarizadas para evaluar el sistema musculoesquelético en el seguimiento del paciente con hemofilia ¿tendrá impacto en la optimización de recursos y en la detección temprana de daño articular?
 - Tener seguimiento y monitoreo, estandarizado, que incluya laboratorio y adherencia, del paciente en profilaxis proporciona elementos para valorar respuesta y complicaciones relacionadas al tratamiento?

2. 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/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): **NICE de la(s) escala(s)**.


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 primer autor 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
	En un estudio de serie de casos realizado por Delahaye en 2003, se evaluó la utilidad del ultrasonido prenatal para el diagnóstico temprano de craneosinostosis en fetos con factores de riesgo, determinado por la disminución del espacio de las suturas craneales; se documentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% para el ultrasonido.	MUY BAJA ⊕○○○ GRADE <i>Delahaye S, 2003</i>

2.1. Promoción a la salud





El RN, hijo de madre portadora o con antecedentes familiares de hemofilia, obtenido por parto vaginal tiene mayor riesgo de HIC que si se obtiene por cesárea?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, el nivel de FVIII puede incrementar hasta alcanzar el rango normal, por lo que debe medirse en las portadoras durante el tercer trimestre del embarazo, a fin de prever la decisión de terapia de reemplazo de factor, indicada si los niveles son <50UI/dl en caso de procedimientos quirúrgicos o invasivos incluyendo el parto.	1+ NICE <i>Davies J, 2016</i>
	El riesgo de hemorragia intracraneal sintomática es de 2.5%, 44 veces más alto que el riesgo de la población general y de 3.7% para hemorragia extracraneal, 8 veces mayor al de la población general.	1+ NICE <i>Davies J, 2016</i> 3 NICE <i>Kulkarni R, 2017</i>
	El nacimiento por vía cesárea es asociado con un riesgo reducido de hemorragia intracraneal en comparación al nacimiento espontáneo vía vaginal, con OR de 0.34 (95% CI: (0.14-0.83) en recién nacidos con hemofilia. El riesgo más alto es con parto vaginal instrumentado, mostrando incremento de OR mayor a 4 veces para hemorragia intracraneal, lo que contraindica el uso de fórceps.	1+ NICE <i>Davies J, 2016</i> 3 NICE <i>Kulkarni R, 2017</i>
	En madres portadoras debe determinarse FVIII en el tercer trimestre para la decisión de terapia de reemplazo en caso de <50UI/dl.	B NICE <i>Davies J, 2016</i>
	Se recomienda evitar trabajo de parto prolongado y maniobras traumáticas y se contraindica el parto vaginal instrumentado incluyendo la utilización de fórceps.	B NICE <i>Davies J, 2016</i> <i>Kulkarni R, 2017</i>
	El plan y vía de nacimiento debe ser recomendada de manera individualizada por un equipo multidisciplinario, incluyendo a la madre, el hematólogo, obstetra y neonatólogo. Registrarlo en	B NICE <i>Davies J, 2016</i> <i>Kulkarni R, 2017</i>

	el expediente de la madre.	
	Aunque es controversial, en madres portadoras o con antecedente familiar de hemofilia, se recomienda el nacimiento vía cesárea y si se decide parto vía vaginal este será vigilado estrechamente, y se contará con el factor deficiente por alguna eventualidad.	Punto de buena práctica

2.2. Diagnóstico

¿Cuándo existen AHF de hemofilia ¿Cuál es la edad ideal para hacer el diagnóstico?


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El diagnóstico de hemofilia en el primer mes de vida se realizó en el 40% de los RN cuando la madre era portadora conocida, en 23% con historia familiar positiva, a partir de manifestación hemorrágica en 35% y desconocido 2%.	3 NICE <i>Kulkarni R, 2017</i>
	En el RN hijo de madre con historia familiar de hemofilia se debe obtener una muestra de sangre de cordón umbilical para realizar: Biometría Hemática Completa (BHC), Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) y fibrinógeno. En caso de tener alteraciones de TTPa cuantificar actividad del FVIII y FIX. Cuadro 1	C NICE <i>Jaffray J, 2016</i> D NICE <i>Costa K, 2018</i>
	En el recién nacido con AHF de hemofilia se recomienda realizar el estudio de escrutinio dirigido de manera inmediata de muestra de sangre obtenida de cordón umbilical. En caso de sospecha de contaminación de la muestra de cordón umbilical, con sangre materna o que la muestra sea reportada como muestra coagulada, se recomienda realizar toma de muestra sanguínea por venopunción al recién nacido.	D NICE <i>Jaffray J, 2016</i> <i>Nowak-Göttl U, 2015</i>
	En pacientes con AHF de hemofilia, se postergará la realización de procedimientos invasivos y la administración intramuscular de vitamina K hasta obtener resultados de laboratorio, o se administrará vitamina K vía oral. Se puede obtener con precaución la muestra del talón para tamiz neonatal con compresión posterior por 5 minutos continuos.	D NICE <i>Jaffray J, 2016</i> <i>Nowak-Göttl U, 2015</i>







	<p>La actividad del FVIII en el RN se aproxima a la del adulto sano, haciendo sencillo el diagnóstico de hemofilia A moderada y severa. El diagnóstico de hemofilia A leve se dificulta por presentarse incremento de la actividad de FVIII debido al estrés del nacimiento, por lo que en pacientes con sospecha de deficiencia de FVIII leve, los niveles deben ser repetidos y confirmados a los 6 a 12 meses de edad.</p>	<p style="text-align: center;">3 NICE</p> <p><i>Jaffray J, 2016</i></p>
	<p>Para la evaluación de los niveles de FIX se debe considerar que la actividad de FIX al nacimiento es cerca de 50% menor que los niveles del adulto, sugiriendo diagnóstico de hemofilia leve, por lo que para el diagnóstico de certeza, los niveles de FIX deben ser repetidos a los 6 a 12 meses. Cuadro 1</p>	<p style="text-align: center;">4 NICE</p> <p><i>Jaffray J, 2016</i> <i>Costa K, 2018</i></p>
	<p>Otras deficiencias hereditarias de factores de coagulación incluyen la deficiencia del FVII 39%, FXI 26%, FV 9%, fibrinógeno 8%, FX 8%, FXIII 6%, FII 1%, combinado FVIII/FV. Solo las deficiencias graves presentan manifestaciones hemorrágicas en el periodo neonatal.</p>	<p style="text-align: center;">3 NICE</p> <p><i>Hanmod SS, 2016,</i></p>
	<p>Para la evaluación de la actividad normal de los factores de coagulación en el RN se recomienda el apego a las tablas de normalidad por edad, en especial en la hemofilia B. Debido a factores que pueden elevar la actividad del FVIII, así como del FIX al nacimiento, esperado hasta 50% menor al del adulto, se recomienda repetir niveles de factores de coagulación a los 6 a 12 meses de edad. Cuadro 1</p>	<p style="text-align: center;">C NICE</p> <p><i>Jaffray J, 2016</i> <i>Costa K, 2018</i></p>
	<p>Se recomienda ante sospecha de paciente RN con hemofilia u otros factores de coagulación, se realice referencia a un segundo o tercer nivel de atención, que cuente con servicio de hematología pediátrica y con el recurso de laboratorio requerido para la realización de las pruebas específicas.</p>	<p style="text-align: center;">Punto de buena práctica</p>

¿Clasificar las etapas de la vida en recién nacido, lactantes, preescolar, escolar y adolescencia, y conocer localizaciones anatómicas de mayor riesgo de hemorragia, nos permitirá elaborar planes de tratamiento dirigidos?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN

NIVEL / GRADO





	<p>El patrón de hemorragia en el recién nacido (RN) es muy diferente al observado en los otros grupos de edad en que la hemorragia que predomina es muscular y articular, no así en el RN. En este predomina la manifestación hemorrágica secundaria a manejo inadecuado del parto, venopunción, administración intramuscular de vitamina K, entre otros. El promedio de edad en el que el neonato con hemofilia grave presenta su primera hemorragia es a los 28.5 días.</p>	<p>3 NICE <i>Jaffray J., 2016</i></p>
	<p>El 30% de los RN con hemofilia no tienen antecedentes heredofamiliares, lo que los pone en riesgo a desarrollar hemorragia intracraneal (HIC). El 5.9% de los pacientes con hemofilia A y el 3.2% con hemofilia B la presentaran en los tres primeros meses de vida, y de estos la mayoría en los primeros 5 días después del nacimiento.</p>	<p>2+ NICE <i>Chalmers EA, 2018</i></p>
	<p>Las hemorragias más comunes en el RN con hemofilia grave es cefalohematoma (41%), HIC (27%), asociada a circuncisión (30%), venopunción (16%), hemorragia persistente del cordón umbilical y gastrointestinal (5%), articular y hematoma muscular después de la administración intramuscular de vitamina K (1%).</p>	<p>2+ NICE <i>Chalmers EA, 2018</i></p>
	<p>El tratamiento del RN con hemorragia y sospecha de una deficiencia heredada de los factores de coagulación por AHF positivos, se basa en el remplazo con concentrados del factor deficiente en forma inmediata. En el neonato con hemorragia activa grave, no debe retrasarse el inicio del tratamiento en espera de estudios de imagen o confirmación de la deficiencia específica por laboratorio.</p>	<p>3 NICE <i>Hanmod SS, 2016</i></p>
	<p>En el paciente con antecedentes familiares de un factor deficiente conocido, que presenta hemorragia, se iniciará tratamiento con el concentrado de factor de coagulación específico.</p>	<p>D NICE <i>Hanmod SS, 2016</i></p>
	<p>En el neonato con hemorragia activa grave, sin antecedentes familiares ni diagnóstico comprobado, iniciar plasma fresco congelado, a dosis de 15-20 ml/k/dosis, hasta tener diagnóstico definitivo.</p>	<p>D NICE <i>Hanmod SS, 2016</i></p>
	<p>Una vez que se haya resuelto el episodio agudo de una hemorragia grave intra o extracraneal, y con la certeza diagnóstica de hemofilia A o B, el paciente continuará con profilaxis y manejo multidisciplinario, con los servicios de Hematología Pediátrica, Medicina Física y Rehabilitación, Neurología y/o Neurocirugía.</p>	<p>D NICE <i>Hanmod SS, 2016,</i></p>

	<p>A pesar de que en todas las etapas de la vida, la hemorragia es lo que caracteriza a la hemofilia, el tipo de sangrado variará de acuerdo a la edad del paciente, a la gravedad de la deficiencia del factor y del fenotipo clínico que presente.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Carcao M, 2012</i></p>
	<p>Después del periodo neonatal, usualmente el niño puede permanecer asintomático hasta los 6 a 12 meses de edad, tiempo en el que inicia gateo y bipedestación, en este período aparecen las hemorragias del sistema musculoesquelético.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Carcao M, 2012</i></p>
	<p>Las manifestaciones clínicas de las formas graves en lactantes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Equimosis no relacionadas a la intensidad del trauma • Hematoma muscular y tejidos blandos, traumáticos espontáneos y/o en los sitios de aplicación de inmunizaciones (con riesgo de evolucionar a síndrome compartimental) • Sangrado gingival al inicio de la dentición • El primer episodio de hemartrosis en relación al inicio del gateo y/o bipedestación y marcha. 	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Kulkarni R, 2017</i></p>
	<p>En el reporte del registro de la CDC en 2016 se describen las complicaciones de hemofilia en lactantes (<2 años). El registro incluyó a 547 lactantes masculinos, se informó que durante los primeros 2 años de vida el 81% de los lactantes experimentaron al menos 1 evento hemorrágico.</p>	<p>3 NICE <i>Kulkarni R, 2017</i></p>
	<p>En un estudio retrospectivo del <i>United Kingdom Hemophilia Centre Doctors' Organisation</i> de una cohorte de niños con trastornos de coagulación y hemorragia intracraneal, encontraron que el 82% de estos pacientes la enfermedad de base, fue hemofilia y sólo el 3% tenía enfermedad de von Willebrand. El periodo de la vida en que se presentó con mayor frecuencia fue en los 2 primeros años, con el mayor pico a los 4 meses.</p>	<p>2+ NICE <i>Chalmers EA, 2018</i></p>
	<p>Localizaciones más frecuentes de hemorragias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematomas de tejidos blandos y musculares (55.8%) • sangrado oral/nasal (41.3%) • trauma craneal (37.4%) • hemorragia articular (28.3%) • hemorragia y hematoma relacionado a sitio de venopunción (21%) 	<p>3 NICE <i>Kulkarni R, 2016</i></p>






E	<p>Los pacientes con hemofilia leve a moderada pueden pasar inadvertidos y las manifestaciones hemorrágicas están más relacionadas a traumatismos y procedimientos invasivos.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Carcao M, 2012</i></p>
R	<p>Sospechar y descartar hemofilia, en paciente masculino con manifestaciones hemorrágicas, en especial equimosis y hematomas, que inician al gateo o deambulación, gingivorragia, relacionado o no con dentición, y/o hemartrosis. Aun en ausencia de antecedente familiar de deficiencia de factores VIII o IX de la coagulación.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Kulkarni R, 2017</i></p>
E	<p>A medida que el paciente con hemofilia avanza en su desarrollo psicomotor y tiene mayor movilidad, se presenta incremento en la incidencia de hemorragias en el sistema musculoesquelético, en especial en articulaciones. La hemorragia articular, patognomónica de la enfermedad, es responsable de la mayoría de las complicaciones a largo plazo, llevando eventualmente a artropatía, deformidad articular, dolor crónico y discapacidad.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Carcao M, 2012</i> <i>Peyvandi F, 2016</i></p>
E	<p>En preescolares, escolares y adolescentes la hemorragia articular representa 75-80% de todos los eventos. Las articulaciones más afectadas son tobillos, rodillas y codos, con menor frecuencia, hombros, cadera, muñecas y las menos manos y pies. Existe una variabilidad considerable en la cual los niños con hemofilia grave presentan el primer evento hemorrágico articular. La media de edad es alrededor de 1.8 años, varía del primer año a los 6 años de edad.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Carcao M, 2012</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>
E	<p>La clínica varía de acuerdo a la edad; en lactantes y preescolares signos tempranos de hemartrosis incluyen irritabilidad y disminución de la movilidad de la extremidad afectada. Los niños mayores y adolescentes, pueden manifestar pródromos como sensación de calor, o algo que le corre en la articulación, posteriormente se instala dolor, calor, aumento de volumen y limitación del movimiento de la extremidad la cual se mantiene en flexión. Este puede ser intolerable e incapacitante, debido a la distensión del espacio sinovial, asociado a espasmo muscular, con marcado incremento en la presión intraarticular.</p>	<p>3 NICE <i>Bertamino M 2017</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
E	<p>Otras localizaciones de hemorragias incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mucosas oral y nasal • Gastrointestinal (GI) • Hematuria 	<p>3 NICE <i>Carcao M, 2012</i></p>





	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema nervioso central (SNC). 	
	Las hemorragias en nariz y cavidad oral, por lo general están asociada a traumatismos o procedimientos dentales. En adición tos y vomito pueden producir hemorragia retrofaríngeo la cual puede desencadenar obstrucción de la vía aérea.	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	Una variedad de lesiones del tracto gastrointestinal, tales como esofagitis, gastritis, pólipos, divertículos y deglución de sangre por epistaxis, pueden presentarse como melena o hematemesis.	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	La hematuria es una manifestación frecuente de la forma grave, por lo general no se asocia con insuficiencia renal. Esta hemorragia puede originarse en todo el trayecto del sistema renal y urinario y persistir por días o semanas. Una complicación es la obstrucción ureteral que ocurre asociada a la formación de coágulos, la cual se previene con una adecuada hiperhidratación como parte del tratamiento.	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	Deben excluirse otras causas de hematuria, particularmente cuando el episodio se asocia a dolor o cuando no responde a la intervención terapéutica con hiperhidratación, esteroides y reemplazo con factores de coagulación.	<p>Nivel NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	La hemorragia del SNC aunque poco frecuente es una complicación que pone en riesgo la vida. Personas con hemofilia tienen de 20 a 50 veces más posibilidad de presentar hemorragia SNC comparados con personas sin hemofilia, la prevalencia de hemorragia intracraneal sintomática en todas las edades es de 3 a 12%, donde una proporción sustancial ocurre en niños. La HIC se puede presentar a cualquier edad, espontánea o traumática.	<p>2+ NICE <i>Chalmers EA, 2018</i></p>
	Se recomienda identificar las características clínicas de presentación de hemofilia en los distintos grupos de edad para realizar diagnóstico temprano y determinar la conducta de intervención oportuna; así como identificar las manifestaciones hemorrágicas grave y que ponen en riesgo la vida, que requieren tratamiento oportuno agresivo.	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Carcao M, 2012</i> <i>Peyvandi F, 2016</i></p>
	Educar al paciente, y consignarlo en el expediente, a conocer los síntomas precoces de una hemorragia articular (aura).	Punto de buena práctica

De los estudios de laboratorio para realizar el diagnóstico ¿El TTPa es mejor indicador para sospechar hemofilia en relación al TP y TT?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>El diagnóstico correcto y oportuno, es esencial para todo paciente que presenta trastornos hemorrágicos, para establecer el tratamiento adecuado, ya que diferentes enfermedades hemorrágicas pueden tener síntomas similares.</p> <p>El diagnóstico se debe realizar con el soporte de un servicio de laboratorio de coagulación actualizado y certificado.</p> <p>Se requiere personal con experiencia en las pruebas de coagulación, el uso de equipos y reactivos correctos y aseguramiento de la calidad (control de calidad interno y externo).</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Todo paciente con manifestación hemorrágica característica, con o sin AHF para hemofilia, se les realizará:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biometría Hemática Completa (BHC) • Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) • Tiempo de Protrombina (TP) • Tiempo de Trombina (TT) 	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>En hemofilia, todos los resultados son normales excepto el TTPa, el cual mostrará un alargamiento de 2 o más desviaciones estándar en relación al testigo.</p> <p>Si el TTPa está prolongado, se realizaran correcciones con Plasma Fresco Congelado (PFC) y diluciones con solución salina, si corrige con PFC, sugiere deficiencia de factores.</p> <p>Para diagnóstico confirmatorio se determinará actividad de factores específicos VIII y IX.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Cuando se sospecha hemofilia es indispensable realizar las pruebas de tamizajes:</p> <p>Biometría Hemática Completa (BHC)</p> <p>Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa)</p> <p>Tiempo de Protrombina (TP)</p> <p>Tiempo de Trombina (TT).</p> <p>Si solo está prolongado hacer determinación del FVIII y FIX.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>



En el diagnóstico confirmatorio, ¿La prueba de coagulación de un paso tiene igual especificidad que la cromogénica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Las técnicas para la determinación específica de los FVIII o IX, son las de una etapa y el método cromogénico. Esta última es más específica y es la recomendada cuando el paciente recibe tratamiento con factor IX o factor VIII recombinante con el dominio B deleído o truncado.	3 NICE <i>Peyvandi F, 2016</i>
	La técnica de una etapa para determinación de FVIII y IX, es un ensayo que compara la capacidad de las diluciones de plasma estándar y plasma de prueba para corregir el TTPa de un plasma que se conoce que es totalmente deficiente de factores VIII o IX, pero que contiene todos los demás factores necesarios para una coagulación normal. Este estudio tiene la limitante de interferencia en presencia de anticoagulante lúpico, productos derivados plasmáticos de alta pureza, o productos recombinantes sobre todo FVIII con dominio B depletado, truncado o deleído, además tiene discrepancias en el nivel de factor en hemofilia A leve, hasta en un 25% de los casos.	3 NICE <i>Peyvandi F, 2016</i>
	El análisis por ensayo cromogénico se basa en que la totalidad del FVIII presente en la muestra es activada por la trombina. El FVIII que es activado acelera la conversión del FX en FXa en presencia de FIX activado, fosfolípidos e iones de calcio. La actividad de FXa es evaluada mediante hidrólisis de un sustrato p-nitroalanina específico del FXa. La tasa de liberación inicial de la p-nitroalanina es proporcional a la actividad del FXa, y por ende, a la actividad del FVIII.	3 NICE <i>Peyvandi F, 2016</i>
	Para el diagnóstico confirmatorio y seguimiento se recomienda la prueba de coagulación de una etapa. La recomendación de utilizar el método cromogénico será en casos específicos como: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hemofilia A leve con duda en el nivel de factor • Seguimiento de pacientes en tratamiento con FVIII recombinante con modificación del dominio B 	D NICE <i>Peyvandi F, 2016</i>
	Con base a la actividad de los niveles plasmáticos de los factores VIII y IX de la coagulación, la hemofilia se clasifica en grave (<0.01 IU/dL), moderada ($0.01-0.05$ IU/dL), y leve ($0.06-0.4$ IU/dL). Cuadro 2	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>

	Las formas graves representan el 40% o más de todos los casos de hemofilia, aunque en países que llevan un registro, adecuado de pacientes, se ha reportado una mayor prevalencia de las formas leves.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	Realizar el diagnóstico de hemofilia, A o B, y la clasificación de la gravedad, de acuerdo al nivel plasmático de actividad del FVIII o IX: <ul style="list-style-type: none"> • Grave- < 1% • Moderado-1 a <5% • Leve- \geq 5 a 40 % Cuadro 2	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	Aproximadamente un 10% de las PCH clasificadas como graves, nivel del factor <1%, experimentan menos hemartrosis por año, y tienen menor daño articular. Las razones para esta heterogeneidad de expresión clínica puede ser multifactorial como son factores genéticos, presencia de marcadores protrombóticos, fibrinolíticos, farmacocinética, estilo de vida y la adherencia al tratamiento.	3 NICE <i>Nogami K, 2015</i>
	La clasificación de la gravedad está basada en el nivel de actividad de FVIII o FIX, independientemente del fenotipo clínico que manifiesta el paciente.	Punto de buena práctica

2.3. Tratamiento

¿Tratarlo en un centro de tratamiento que cuente con un equipo multidisciplinario experto en hemofilia reditúa mejores desenlace?




EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>Hay suficiente evidencia que muestra que el PCH tratado en centros de tratamiento por un equipo multidisciplinario tiene una supervivencia mayor y mejor calidad de vida, que los tratados de forma independiente.</p>	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
 <p>Las hemorragias agudas serán tratadas dentro de las 2 horas de su inicio o posterior al traumatismo. La decisión de hospitalización depende de la localización de la hemorragia o traumatismo.</p>	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Bertamino M 2017</i>

	<p>Es indispensable se ingrese todo paciente que haya recibido un traumatismo en áreas que ponen en riesgo la vida: cabeza, cuello, tórax y tracto gastrointestinal, en estos casos iniciar la aplicación del factor de inmediato, antes de completar la evaluación de diagnóstico</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Bertamino M 2017</i></p>
	<p>Informar al paciente y familiares, y consignarlo en el expediente, que toda hemorragia aguda se trate dentro de las 2 horas de su inicio. Al paciente y familia se adiestran en la preparación del concentrado de coagulación así como la aplicación del mismo con estricta recomendaciones de asepsia y antisepsia.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Es recomendable que el PCH porte una identificación, a la que se acceda fácilmente, que identifique tipo y gravedad de la hemofilia, sí tiene o no inhibidores, tipo de CFC utilizado para el tratamiento, hospital en que se trata.</p>	<p>Punto de buena practica</p>
	<p>Se recomienda tratar las venas con cuidado. De preferencia utilizar las venas del dorso de la mano. Ver cuadro 3</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Bertamino M 2017</i></p>
	<p>Sólo utilizar uno o dos accesos venosos con el fin de lograr esclerosis de dichos vasos y así, crear un túnel para canalizaciones futuras.</p>	<p>Punto de buena practica</p>
	<p>Fomentar en el niño actividades físicas de bajo impacto: Natación Caminata Ciclismo recreativo, con la protección adecuada. Insistir en que se eviten deportes de contacto. Consignarlo en el expediente.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>
	<p>Cuando el niño inicie la escuela, se recomienda proporcionar al personal escolar información sobre la hemofilia y actividades físicas que puede realizar, así como los cuidados inmediatos en caso de traumatismos o hemorragias. Es indispensable dejar teléfonos y datos del familiar que resida más cerca de la escuela.</p>	<p>D NICE <i>Bertamino M, 2017</i></p>
	<p>Los pacientes pediátricos con trastornos de coagulación serán inmunizados, preferiblemente vía subcutánea. Sí la indicación de aplicarla vía intramuscular sea</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>

	<p>estricta, se aplicará inmediatamente después de la administración de una dosis de factor de reemplazo. Datos publicados por Van den Berg, durante la reunión anual de la Asociación Europea de Hemofilia y Enfermedades Afines (EAHAD por siglas en inglés) 2017, mostraron que la inmunización no incrementa el riesgo de desarrollar inhibidores.</p>	
R	<p>La inmunización en el neonato, lactante y preescolar con hemofilia, se realizará de acuerdo al esquema recomendado vigente en el país, modificando la vía de administración a subcutánea y no intramuscular.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>
R	<p>En casos en que la vía de administración indicada, sea exclusivamente intramuscular (IM), se recomienda la siguiente conducta a seguir:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Administración previa de dosis de reemplazo de factor, inmediatamente antes de la punción IM. 2. Aplicar hielo local en el área de la inyección 5 minutos antes de la aplicación 3. Usar aguja 23 G. <p>Después de la inyección realizar compresión por 5 minutos.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>

Atención Integral

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>La atención integral fomenta la salud física y psicosocial y la calidad de vida, a la vez que disminuye la morbilidad y mortalidad.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
E	<p>La naturaleza del equipo de atención integral será multidisciplinaria, con experiencia y capacidad para atender la salud física y psicosocial del Paciente con Hemofilia (PCH) y su familia. El equipo multidisciplinario participará, además de la atención, en todo lo relacionado con educación.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
E	<p>El equipo principal contará con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coordinador hematólogo pediátrico • Enfermería • Especialista en medicina física y rehabilitación • Ortopedista • Especialista psicosocial 	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

	<p>Otros integrantes de apoyo son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiólogo experimentado • Clínica del dolor • Genetista • Inmunólogo • Infectología • Gineco-obstetra • Medicina del deporte • Consejero vocacional 	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Es necesario contar con los siguientes recursos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acceso a laboratorio de coagulación capaz de realizar estudios de factores de coagulación y pruebas de inhibidor con resultados precisos y exactos. • Suministro de CFC apropiados, ya sea derivados plasmáticos y/o recombinantes, • Disponibilidad de otros agentes hemostáticos coadyuvantes como desmopresina, ácido aminocaproico y ácido tranexámico. 	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>El paciente tendrá una consulta con todos los miembros del equipo multidisciplinario por lo menos una vez al año, de preferencia cada seis meses, para llevar a cabo estudios y monitoreo hematológico, músculo-esquelético y psicosocial completos y para elaborar, revisar y ajustar los detalles del plan individual de tratamiento integral. La derivación a otros servicios también se podrá analizar durante estas consultas.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Para la evaluación integral del PCH se contará con un equipo multidisciplinario, quien valorará al paciente por lo menos una vez al año, de preferencia cada seis meses. Durante esta consulta se revisaran resultados de laboratorio y de imagen. En conjunto se elaborarán y ajustarán los detalles del plan individual de tratamiento integral. La derivación a otros servicios también se podrá analizar durante estas consultas. Ver cuadro 4</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Las metas a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de la persona con hemofilia incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevención de hemorragias y daño articular • Prevención de infecciones adquiridas por transfusión • Tratamiento de complicaciones como: <ul style="list-style-type: none"> - daño articular o muscular y otras secuelas de las hemorragias, 	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

- inhibidores,
- infecciones adquiridas por transfusión
- salud psicosocial.

Atención en Urgencias y Admisión Continua








EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En situaciones de hemorragia aguda, traumatismo o dolor, la PCH necesita aplicación inmediata del CFC, dentro de las 2 primeras horas de iniciados los síntomas, por lo que al acudir a urgencias será clasificado en el TRIAGE al menos con código amarillo.	4 NICE <i>MASAC documento #252, 2017</i>
	Condiciones como hemorragia masiva, particularmente la intracraneal, gastrointestinal, traumatismos y quemaduras, que ponen en riesgo la vida del paciente, requieren de acciones rápidas por parte del personal de urgencias y de un manejo multidisciplinario con base en el flujograma específico de TRIAGE con código rojo.	4 NICE <i>MASAC documento #252, 2017</i>
	Independiente de sí tiene síntomas o no, se hospitalizará todo paciente que haya recibido un traumatismo en áreas que ponen en riesgo la vida: cabeza, cuello, tórax y tracto gastrointestinal, en estos casos iniciar de inmediato la aplicación del concentrado de factor, antes de establecer el diagnóstico. Una vez completada la evaluación médica y por imagen, si no hay evidencia de hemorragia se egresa con recomendaciones y sí hay continuará ingresado y con tratamiento de reemplazo. Ver figura 1	D NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	Se recomienda que los servicios de urgencias o admisión hospitalaria cuenten con acceso inmediato para el PCH, los cuales deben disponer de insumos necesarios para garantizar atención adecuada y oportuna.	Punto de buena practica
	PCH, que acude a urgencias, se le aplicará el TRIAGE de inmediato. Valorar tratamiento con base a la historia clínica y no al examen físico. No esperar la confirmación por estudios de gabinete. Ante la duda administrar CFC. Ver figura 1	C NICE <i>MASAC documento #252, 2017</i>

R	En el servicio de urgencias la clasificación mínima para un PCH será amarilla. Traumatismos en cabeza, toracoabdominal y quemaduras serán clasificadas con TRIAGE de naranja a rojo, aun sin hemorragia clínica evidente.	C NICE MASAC documento #252, 2017
R	El paciente tendrá acceso a 2º y 3º nivel de atención y a un servicio de urgencias que disponga de los insumos necesarios.	C NICE Srivastava A, 2013

2.4. Opciones Terapéuticas

El riesgo de desarrollar inhibidores es diferente si se utiliza concentrados de coagulación de origen plasmático en comparación con el recombinante en pacientes no tratados previamente?








EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	El tratamiento con el factor de coagulación deficiente está orientado a prevenir y tratar las hemorragias con la finalidad de evitar las complicaciones a largo plazo, principalmente artropatías.	3 NICE Srivastava A, 2013 Blanchette VS, 2015
E	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.	3 NICE Srivastava A, 2013
E	Los CFC disponibles actualmente pueden ser derivados de plasma, sometidos a procesos de inactivación viral, o recombinantes. No existe evidencia suficiente para determinar diferencia entre los CFC derivados de plasma y recombinantes.	3 NICE Srivastava A, 2013
R	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.	C NICE Srivastava A, 2013






	<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.</p> <p>La dosis se calcula multiplicando el peso del paciente en kg por el nivel de factor VIII 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>
	<p>Calcular la dosis del FVIII, tanto derivado plasmático como recombinante, multiplicando el peso del paciente en kg 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>
	<p>Existen dos tipos de CFC de FIX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puros que pueden ser derivados plasmáticos o recombinantes, con estos tipos de concentrados el PCH no tiene riesgo de trombosis o CID, • 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>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda el uso de concentrado puros de factor IX, ya sea derivado plasmático o recombinante para el tratamiento de la hemofilia B.</p> <p>No se recomienda el uso de CCP activado o no.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>En ausencia de inhibidor, cada unidad de FIX derivado plasmático (dpFIX) incrementa el nivel de este factor un 1%, con una vida media de 18 a 24 horas. La dosis de 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>
	<p>Calcular la dosis de F IX derivado plasmático (dpFIX) multiplicando el peso del paciente en kg por el nivel del factor IX deseado.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>El FIX recombinante (rFIX) tiene una recuperación plasmática más baja que el dpFIX. En ausencia de inhibidor cada unidad de rFIX por kg de peso incrementa su actividad en 0.8%. La razón de esta baja recuperación se desconoce.</p> <p>La dosis de rFIX se calcula multiplicando el peso del paciente en kg por el nivel de factor deseado y se</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

	<p>divide entre 0.8. Otra forma de calcularlo, es multiplicar el peso del paciente en kg por el % de factor deseado y el resultado se multiplica por 1.25. Con ambas fórmulas es el mismo resultado, y son las unidades internacionales que serán administradas.</p>	
	<p>Quando utilice rFIX calcular la dosis multiplicando el peso del paciente en kg por el nivel de factor IX deseado y se divide entre 0.8. Otra forma de calcularlo, es multiplicar el peso del paciente en kg por el % de factor deseado y el resultado se multiplica por 1.25.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Valorar la respuesta al tratamiento de acuerdo a cuadro 4. No se recomienda el uso de plasma fresco congelado ni de crioprecipitados como terapia de reemplazo, tenga o no inhibidores.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Mannucci PM et al realizan una revisión sistemática enfocada a valorar el papel potencial que tiene el FVIII dependiendo de la fuente recombinante (rFVIII) vs plasmático (dpFVIII) en el desarrollo de inhibidores, en especial que tipo de estos factores se utilizan en el Paciente No tratado Previamente (PNP), también valoran la influencia de forma de tratamiento; intensidad, tipo de régimen demanda vs profilaxis, así como cuales estrategias pueden ayudar en reducir la incidencia de desarrollar inhibidores.</p>	<p>1+ NICE <i>Mannucci PM, 2016,</i></p>
	<p>El origen del FVIII, plasmático vs recombinante, siempre ha suscitado el debate si el primero es menos inmunogénico que el segundo. Se considera biológicamente plausible, que el factor obtenido por modificaciones de ingeniería genética pueda resultar más inmunogénico que el obtenido del plasma humano. Aún más, si este factor se acompaña de proteínas plasmáticas que pueden ayudar a modular la respuesta inmunológica al FVIII exógeno.</p>	<p>1+ NICE <i>Mannucci PM, 2016</i></p>
	<p>Existen numerosos estudios observacionales, tanto prospectivos como retrospectivos, donde se han evaluado el papel que juega el origen del FVIII sobre el desarrollo del inhibidor en PNP. El estudio prospectivo, RODIN, incluyó 574 PNPs de Europa, Canadá, e Israel, encontrando que las tasas de inhibidores fueron similares en los tratados con CFC plasmático como recombinante.</p>	<p>1+ NICE <i>Mannucci PM, 2016</i></p>







	<p>El Comité de Farmacovigilancia de Seguimiento de Riesgo de las Agencias de Medicinas Europeas, recientemente reportó un meta análisis de 3 estudios observacionales y concluyeron que la evidencia disponible, actualmente, no confirma que los productos de rFVIII de segunda generación estén asociados con incremento de riesgo de desarrollar inhibidores.</p>	<p>1+ NICE <i>Mannucci PM, 2016</i></p>
	<p>El estudio prospectivo, controlado, aleatorizado (SIPPET, por siglas en inglés <i>Study on Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers</i>) se diseñó para comparar el riesgo de desarrollar inhibidores con CFC derivados plasmático con los recombinantes. Se incluyeron 303 PNP en 24 países de 4 continentes, quedando para el análisis final 251. Los productos de rFVIII se asociaron a una incidencia 1.87-veces más que dpFVIII. Para los productos rFVIII la incidencia acumulativa fue de 44.5% [95% (CI) (34.7–54.3%)] vs. 26.7% [95% CI 18.3–35.1%] para FVIII derivado plasmático).</p>	<p>1+ NICE <i>Peyvandi F, 2016</i> <i>Mannucci PM, 2016</i></p>
	<p>Con base al estudio SIPPET, existen grupos que tratan pacientes con hemofilia, que sugieren iniciar tratamiento en los PNP con dpFVIII, hasta los 50 DE y a partir de ahí hacer el cambio a rFVIII. Consideran que aunque prefieren productos plasmáticos se requiere que la familia esté bien informada para tomar una decisión.</p>	<p>1+ NICE <i>Peyvandi F, 2016</i> <i>Mannucci PM, 2016</i> 4 NICE <i>MASAC documento # 243 2016</i></p>
	<p>MASAC (por siglas en inglés <i>Medical and Scientific Advisory Council</i>) hace recomendaciones no rígidas, donde el médico junto a padres pueden valorar la data del estudio SIPPET y elegir una de las siguientes recomendaciones para todos los PNP: a. Iniciar tratamiento con dpFVIII/VWF. b. Iniciar tratamiento con rFVIII. c. Iniciar tratamiento con los nuevos productos de rFVIII.</p>	<p>4 NICE <i>MASAC documento #252, 2017</i></p>
	<p>El grupo recomienda valorar el inicio del tratamiento en PNP con dpFVIII y a los 50 DE pasar a rFVIII. Se discutirá con los padres, se les explicará que no es garantía la no aparición de inhibidores y que hasta el momento no se han detectado casos de infecciones asociadas a la administración de dpFVIII.</p>	<p>Punto de buena practica</p>

¿Utilizar tratamientos coadyuvantes disminuye consumo de Concentrado de Factor de la Coagulación?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los tratamientos farmacológicos coadyuvantes son importantes, particularmente cuando hay limitación en la disponibilidad de CFC, ya que su uso podría disminuir la cantidad de productos requeridos.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	Incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • Desmopresina • Antifibrinolíticos: <ul style="list-style-type: none"> Ácido tranexámico Ácido épsilon aminocaproico 	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	La Desmopresina (DDAVP), es un análogo sintético de la vasopresina que eleva los niveles plasmáticos del FVIII y del Factor von Willebrand (FvW) de 3 a 5 veces sobre el nivel basal del paciente. Se ha observado menor respuesta en la hemofilia A grave que en la A moderada y leve.	3 NICE <i>Loomans JI, 2018</i> <i>Stoof SC, 2014</i>
	La DDAVP es más recomendable para el paciente con hemofilia A leve o moderada; cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado. Se disminuye el consumo y los riesgos potenciales de los CFC plasmáticos.	3 NICE <i>Loomans JI, 2018</i> <i>Stoof SC, 2014</i>
	La desmopresina no afecta los niveles de FIX por lo que no está indicada para tratar la hemofilia B.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Loomans JI, 2018</i> <i>Stoof SC, 2014</i>
	La vía de administración más adecuada es IV, al demostrarse en varios ensayos clínicos, mayor incremento del nivel de FVIII, de 3 a 6 veces, con un pico a los 30 a 60 minutos y una vida media de 8 h en relación a la aplicación nasal o subcutánea. Con la vía de administración intranasal, no se ha demostrado el mismo efecto que con la vía parenteral. La respuesta por esta vía es menos previsible.	3 NICE <i>Loomans JI, 2018</i> <i>Stoof SC, 2014</i> <i>Srivastava A, 2013</i>
	Se recomienda utilizar DDAVP en pacientes con hemofilia A moderada o leve, con traumatismo, hemorragia o cirugía menor, en quienes se haya verificado previamente una respuesta satisfactoria. Cuadro 5	C NICE <i>Loomans JI, 2017</i> <i>Stoof SC, 2014</i> <i>Leissing C, 2014</i>




	<p>La dosis recomendada de DDAVP para aplicación parenteral, intravenosa o subcutánea, es de 0.3 mcg/kg de peso cada 8h, por no más de 3 días consecutivos.</p> <p>Antes de su uso, por vez primera, hay que valorar la respuesta, medir niveles basales de FVIII, aplicar una dosis de DDAVP y medir niveles de FVIII a los 30 y 60 minutos, posterior a la aplicación. Considerar respuesta adecuada sí el nivel del FVIII se incrementa más del doble.</p> <p>Ver cuadro 5</p>	<p style="text-align: center;">C NICE</p> <p><i>Leissinger C, 2014</i> <i>Stoof SC, 2014</i></p>
	<p>Cuando se administren dosis repetidas, es conveniente medir la osmolaridad del plasma o la concentración de sodio. No utilizar DDAVP en menores de 2 años de edad.</p> <p>No tiene indicación en hemofilia B.</p>	<p style="text-align: center;">C NICE</p> <p><i>Loomans JI, 2017</i> <i>Stoof SC, 2014</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>Los antifibrinolíticos recomendados son :</p> <p>Ácido tranexámico (TXA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enjuague oral (50mg/ml) • Dosis IV en \geq 1 año de edad a 20 mg/kg/día dividido en 2 a 3 veces al día, TXA IV (100 mg/ml) , • Oral TXA (500mg) dosis: \geq 1 año 20 mg/kg/día dividido en 2 a 3 dosis <p>Ácido Aminocaproico (EACA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EACA IV (250 mg/ml), 100 mg/kg o 3 g/m² para 1 hora, luego, 33.3 mg/kg/h en infusión continua o 1 g/m²/h. • EACA oral (500 y 1000 mg) (dosis de inicio 100 mg/kg, seguido de 3 g/m² durante la primera h, seguido de 33.3mg/kg o 1g/m² cada hora, máximo 18g/m² o 600 mg/kg en 24 horas. 	<p style="text-align: center;">1+ NICE</p> <p><i>Van Galen KP, 2015</i></p> <p style="text-align: center;">4 NICE</p> <p><i>Tengborn L, 2015</i></p>
	<p>Utilizar medicamentos antifibrinolíticos, como tratamiento coadyuvante, para hemorragias en mucosas, cirugía oral menor y extracciones dentales.</p>	<p style="text-align: center;">B NICE</p> <p><i>Van Galen KP, 2015</i></p>
	<p>Está contraindicado el uso de EACA en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombosis arterial o venosa • Hematuria macroscópica o hemorragia subaracnoidea • En conjunto con CCPa o Estrógenos. 	<p style="text-align: center;">B NICE</p> <p><i>Van Galen KP, 2015</i></p>

Nuevas Moléculas


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Desde hace unos años se han desarrollado nuevas moléculas de rFVIII, algunas de ellas se han manufacturado sin exposición a cultivo de células de mamíferos o a proteínas humanas o animales (ej., turoctocog alfa, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca; y BAY 81-8973, Bayer Healthcare, Whippany, NJ, USA). Simoctocog alfa (Octapharma, Lachen, Suiza) es producido utilizando líneas de células humanas con la meta de reducir inmunogenicidad.	4 NICE <i>Mannucci PM, 2016</i>
	Otros productos de rFVIII se les ha modificado la molécula con la finalidad de disminuir la frecuencia de aplicación de las dosis a través de prolongar su vida media en plasma. Estas moléculas pueden ser menos inmunogénicas por el efecto protector que le confiere una alta afinidad del FVIII infundido a la molécula del FvW.	4 NICE <i>Mannucci PM, 2016</i>
	Las moléculas de rFVIII de vida media extendida pueden obtenerse ya sea por fusión tecnológica de fragmentos cristalizados (Fc) o por pegilación (PEG), ambos favorecen que el rFVIII permanezca más tiempo en circulación.	4 NICE <i>Peters R, 2018</i>
	Los inhibidores de la vía anti-trombótica han sido explorados por varios grupos buscando tratamientos alternativos que alcancen la hemostasia, utilizando la vía que inhibe al inhibidor de la coagulación. Por inhibición de reguladores negativos de la cascada de coagulación, la cantidad de trombina producida por las proteínas remanentes puede incrementar generando suficiente trombina para detener o prevenir la hemorragia. Varios laboratorios están trabajando con el TFPI, (por siglas en inglés de <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>).	4 NICE <i>Peters R, 2018</i> <i>Mannucci PM, 2016</i>
	Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado bi-específico que se posiciona como un puente, con un brazo se une al FIXa y con el otro al FX, así mimetiza la función de cofactor del FVIII.	4 NICE <i>Peters R, 2018</i> <i>Mannucci PM, 2016</i>
	Fue aprobado en 2017 para pacientes con hemofilia A con inhibidores con base en los resultados de la fase III del estudio HAVEN 1 y con HAVEN 2 se autorizó para tratar pacientes pediátricos con hemofilia A e inhibidores. Con el estudio HAVEN 3 se evaluó su uso para profilaxis en PCH sin inhibidores,	4 NICE <i>Peters R, 2018</i> <i>Mannucci PM, 2016</i>

administrado cada semana o cada 2 semanas. El HAVEN 4 evaluó utilizarlo cada 4 semanas; reportándose, clínicamente, excelente control de las hemorragias en PCH A con y sin inhibidores.

¿Si recibe una modalidad de tratamiento de acuerdo al tipo y gravedad, se optimizan los recursos?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Con las modalidades de tratamiento actual, la hemofilia pasó de ser una enfermedad devastadora a un padecimiento crónico.</p> <p>Las hemorragias, generalmente son más comunes cuando el paciente no se encuentra en profilaxis. En general niños mayores y adultos experimentan entre 20 a 30 hemorragias anuales si no cuentan con esta modalidad de tratamiento.</p> <p>En contraste pacientes con hemofilia moderada o leve, aun sin profilaxis, experimentarían menos eventos hemorrágicos por año.</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>Srivastava A, 2013</i> <i>Petrini P, 2015</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>
	<p>Clasificación de modalidades de tratamiento según la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis primaria • Profilaxis secundaria • Profilaxis terciaria • Profilaxis intermitente • Tratamiento a demanda. <p>Ver cuadro 6:</p>	<p>4 NICE</p> <p><i>Srivastava A, 2013</i> <i>Blanchette VS, 2015</i> <i>Petrini P, 2015</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>
	<p>Clasificar la modalidad de tratamiento de acuerdo a las definiciones de la FMH.</p> <p>Cuadro 6</p>	<p>D NICE</p> <p><i>Srivastava A, 2013</i> <i>Blanchette VS, 2015</i></p>

¿Iniciar profilaxis primaria, a menor edad, el daño articular será menor que si se inicia tardíamente?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>La profilaxis primaria (PP) tiene como objetivo prevenir hemorragias, disminuir daño articular, mejorar la funcionalidad, disminuir la discapacidad con la pérdida progresiva del movimiento y mejorar la calidad de vida.</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>Srivastava A, 2013</i> <i>Petrini P, 2015</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>

	Existen diversas modalidades de PP, pero hasta ahora, no existe ningún estudio clínico controlado que demuestre cual es el mejor esquema, ni dosis ni frecuencia. Por tanto se considerará el esquema que más se adecue a las necesidades individuales del paciente y la disponibilidad de FVIII y IX.	<p style="text-align: center;">4 NICE</p> <p><i>Srivastava A, 2013</i> <i>Petrini P, 2015</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>
	Tratamiento continuo se define como la intención de dar tratamiento por 52 semanas al año, o recibir un mínimo de 45 infusiones al año (85%) con una frecuencia definida a priori.	<p style="text-align: center;">4 NICE</p> <p><i>Petrini P, 2015</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>
	<p>Considere iniciar Profilaxis Primaria (PP) en todo paciente con hemofilia grave en las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Después del primer evento hemorrágico articular (codos, rodillas, tobillos, cadera, hombros) o en presencia de un hematoma muscular considerable. • Antes de los 3 años de edad. • Antes del daño articular clínico • Posterior a una hemorragia del SNC que cumplan criterios previos 	<p style="text-align: center;">C NICE</p> <p><i>Oldenburg J, 2015</i> <i>Ljung R, 2015</i> <i>Bertamino M, 2017</i></p>
	Se recomienda iniciar PP en todo paciente menor de 3 años de edad, con actividad plasmática de factor <2% con fenotipo de hemofilia grave o con actividad <1% independientemente del fenotipo clínico.	<p style="text-align: center;">A NICE</p> <p><i>Fischer K, 2016</i> <i>Hilliard P, 2013</i></p>
	La PP, ajustada a las necesidades del paciente y a la disponibilidad de factores de coagulación, será considerada como el tratamiento de elección en todo paciente con hemofilia grave, o con fenotipo grave, A o B.	<p style="text-align: center;">A NICE</p> <p><i>Fischer K, 2016</i> <i>Petrini P, 2015</i> <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
	<p>Los regímenes de profilaxis más utilizados son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malmö • Utrecht • Canadiense 	<p style="text-align: center;">3 NICE</p> <p><i>Fischer K, 2016</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	Se recomienda en el paciente pediátrico iniciar profilaxis primaria con el esquema canadiense con vigilancia estrecha de parte del equipo multidisciplinario y con muy buena comunicación médico paciente para ajustar dosis tan pronto sea necesario. Cuadro 7	<p style="text-align: center;">C NICE</p> <p><i>Feldman BM, 2018</i> <i>Fischer K, 2016</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	En pacientes con hemofilia B se recomienda profilaxis primaria con factor IX a dosis de 30 UI/kg de peso una vez por semana e ir incrementando igual dosis a 2 veces por semana si presenta hemartrosis espontánea.	<p style="text-align: center;">Punto de buena practica</p>

La modalidad de profilaxis secundaria y terciaria, no previene el daño articular, pero en relación al tratamiento a demanda, sí lo detiene?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La profilaxis secundaria se inicia en todo paciente con dos o más hemorragias articulares, sin evidencia clínica de daño articular y/o mayores de 3 años de edad en quienes no se hubo iniciado la profilaxis primaria.	3 NICE <i>Petrini P, 2015</i> <i>Bertamino M, 2017</i>
	El objetivo de la profilaxis terciaria es, además de disminuir la tasa anual de hemorragias, disminuir la extensión del daño articular ya establecido y prevenir artropatías en articulaciones no afectadas. Aunque el paciente ya presente la artropatía, mejorara la movilidad, disminuir el dolor y por tanto mejorar la calidad de vida.	3 NICE <i>Petrini P, 2015</i> <i>Bertamino, 2017</i>
	El estudio SPINART evaluó beneficio de la profilaxis secundaria o terciaria versus tratamiento a demanda en adolescentes y adultos. Con seguimiento de 3 años. Se evaluó la salud articular con resonancia magnética, calidad de vida con escalas validadas, se reportó disminución de tasa anual de hemorragia con el registro de eventos agudos, así también la disminución del dolor. Se reportó una diferencia significativa en la disminución en la tasa anual de hemorragias, mejora en la calidad de vida y limitación de la progresión de daño articular detectado por resonancia magnética, en el grupo de PS en relación al tratamiento a demanda.	2+ NICE <i>Manco-Johnson, M, 2017</i> <i>Hong W, 2016</i>
	Se recomienda dar profilaxis secundaria (PS) en el paciente con dos o más hemorragias articulares, en un periodo de 3 meses, sin daño articular clínico y/o mayores a 3 años de edad con hemofilia grave, en quienes no se hubo iniciado la PP. Iniciar Profilaxis Terciaria (PT) a todo paciente con daño articular clínicamente establecido.	B NICE <i>Manco-Johnson, M, 2017</i> <i>Hong W, 2016</i>
	La dosis de factor VIII para profilaxis secundaria y/o terciaria se sugiere de 25 a 30 UI/k/dosis dos a tres veces por semana.	Punto de buena practica
	Al paciente con hemofilia leve o moderada, con articulación blanco, puede darse profilaxis por periodos cortos de 4 a 8 semanas, para interrumpir el ciclo de hemorragias. Esta profilaxis puede ir acompañando a tratamientos de rehabilitación física, así como posterior a cirugía ortopédica o sinoviortesis química o radioactiva.	C NICE <i>Srivastava A, 2013,</i>





En el paciente con hemofilia A leve con antecedente de hemorragia intracraneal, se recomienda inicio de profilaxis intermitente hasta reevaluación de secuelas y conclusión de terapia de rehabilitación por un periodo mínimo de 4 a 8 semanas.




Punto de buena práctica







¿Se obtienen mejores resultados si el tratamiento a demanda el paciente lo recibe en casa ?






EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La terapia en casa permite tener acceso inmediato al factor de coagulación y, por lo tanto, al tratamiento precoz, óptimo y oportuno, lo que implica menos dolor, disfunción e incapacidad por largos períodos, además de disminuir los ingresos hospitalarios para tratar las complicaciones. Esta terapia mejora la calidad de vida, dando oportunidad a participar en actividades físicas, con menor ausentismo y mayor estabilidad escolar.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	Se recomienda adiestrar a los padres o tutores para que el paciente pueda recibir el tratamiento en casa. Este se mantendrá bajo la estricta supervisión del equipo de atención integral y podrá comenzar a aplicarse únicamente después de instruir y capacitar a los interesados.	D NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	El médico insistirá en el paciente o sus padres lleven un registro (en papel o en formato electrónico) que incluya: <ul style="list-style-type: none"> • Fecha de aplicación del factor y causa para su uso; si es por profilaxis o si es por hemorragia, en este caso registrar su localización • Dosis y número de lote del producto utilizado • Nombre de la persona que lo aplico. Ver figura 2	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	La terapia en casa puede iniciarse en niños con un acceso venoso adecuado y cuya familia esté interesada y haya recibido la capacitación correspondiente. Puede iniciarse la capacitación del paciente a partir de los 6-8 años, dependiendo de su madurez. Los niños mayores y los adolescentes se pueden auto infundirse con la ayuda de su familia.	D NICE <i>Srivastava A, 2013</i>

	<p>Solicitar a padres y paciente que lleven un registro del número de aplicaciones del CFC, eventos hemorrágicos, localización, entre otro y consignarlo en el expediente cada vez que el paciente acuda a valoración. Ver figura 2</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Considerar, de manera individualizada, los riesgos del tratamiento en casa para valorar si son candidatos o no:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administración de dosis inadecuada de factor • Falla en el reconocimiento de hemorragias graves y en su notificación al centro de tratamiento de hemofilia • Falla en el reconocimiento de reacciones adversas al concentrado de factor • Pérdida de potencia de los concentrados de factor por almacenaje inadecuado o por producto con caducidad vencida • Infección o daño de vasos de acceso venoso periférico 	<p>Punto de buena práctica</p>

¿Con la profilaxis primaria en comparación con el tratamiento a demanda hay una mayor disminución de daño articular, hemorragia intracraneal y riesgo de aparición de inhibidores?







EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>La primera evidencia inequívoca que demostró que la profilaxis primaria previene hemorragias y daño articular, se publicó por Manco-Johnson en 2007, posteriormente otros estudios clínicos han avalado este hecho, por lo que la Organización Mundial de Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), la consideran como el estándar de oro como tratamiento para niños con hemofilia grave, tanto A como B.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2018</i> <i>Poonnoose P, 2017</i></p>
	<p>Es indispensable que a todo niño con hemofilia A o B, grave, se le inicie profilaxis primaria en los 3 primeros años de vida.</p>	<p>A NICE <i>Srivastava, 2013</i></p>
	<p>El beneficio de la profilaxis primaria más conocido es sobre la prevención de la artropatía. Andersson N et al, realizaron un estudio de seguimiento por 4 años, a PCH grave A y B. Incluyeron un total de 1515 pacientes de 33 centros a nivel mundial, con resultados visitas 8,692 PCH/año, de estos 5, 997 estaban en profilaxis</p>	<p>2+ NICE <i>Andersson N, 2017</i></p>

	<p>completa, 603 en profilaxis parcial y 2092 sin profilaxis. Se reportaron 60 casos con HIC, de estos sólo 2 estaban en profilaxis completa, 3 en profilaxis parcial y 55 no estaban en profilaxis.</p> <p>Se reportaron 60 casos con HIC, de estos sólo 2 estaban en profilaxis completa, 3 en profilaxis parcial, el resto, 55 pacientes no estaban en profilaxis.</p>	
	<p>Los pacientes que no están en profilaxis, tuvieron una incidencia de 1.7 HIC/100 pacientes/año con un riesgo relativo (RR) de 50.06 comparado con el grupo de profilaxis completa ($P < 0.001$). La incidencia de HIC en el grupo de profilaxis completa fue de 0.033 HIC/100 pacientes/año. También hubo diferencia significativa entre el grupo tratado con profilaxis parcial y el de sin profilaxis (0.50/100 pacientes/año vs 3.35) respectivamente.</p>	<p>2+ NICE <i>Andersson N, 2017</i></p>
	<p>Chalmers et al, encontraron que el 94% de PCH que presentaron hemorragia intracraneal, no habían recibido profilaxis primaria. En su estudio consideran que la profilaxis tiene un efecto protector para disminuir este riesgo por lo que en el Reino Unido se inicia profilaxis primaria antes del tercer cumpleaños.</p>	<p>2+ NICE <i>Chalmers EA, 2018</i></p>
	<p>Para disminuir el riesgo de HIC se recomienda iniciar temprano (en los 3 primeros años) la profilaxis primaria en el paciente con hemofilia A o B grave. En caso del paciente que inicia manifestación clínica de hemofilia con HIC, en los primeros meses de vida continuará de manera regular con la profilaxis primaria.</p>	<p>B NICE <i>Andersson N, 2017</i> <i>Chalmers EA, 2018</i></p>
	<p>Se ha sugerido en estudios observacionales que el paciente con hemofilia A que inicia profilaxis, antes de recibir tratamiento a demanda por hemorragia aguda, disminuye la frecuencia de aparición de inhibidores. Santagostino et al, en 2005, reportó OR de 0.3 (95% IC 0.1–0.9) para el desarrollo de inhibidores, sí el tratamiento iniciaba con profilaxis</p>	<p>3 NICE <i>Ljung R, 2015</i> <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
	<p>Gouw et al en 2007, reportan un riesgo relativo de 0.5 (95% CI 0.2–0.9) para el desarrollo de inhibidores en el grupo de tratamiento profiláctico lo que sugiere que la formación de inhibidores fue significativamente menor en el grupo de profilaxis comparado con el grupo de tratamiento a demanda.</p>	<p>3 NICE <i>Ljung R, 2015</i> <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
	<p>Kurnik et al, proponen comenzar profilaxis una vez por semana a dosis de FVIII a 25 UI/k, iniciándose en promedio a la edad de 10 meses. El propósito de este régimen es administrar dosis bajas del FVIII en ausencia de hemorragias, tratamientos intensivos y de señales de</p>	<p>3 NICE <i>Oldenburg J, 2015</i></p>

	<p>peligro para inducir tolerancia a este factor dentro de los primeros 20 a 50 días de exposición (DE).</p>	
	<p>En el estudio RODIN evaluaron la relación entre profilaxis y desarrollo de inhibidores, de acuerdo tanto al tipo de mutación del genotipo F8 y de la profilaxis.</p>	<p>2+ NICE Gouw SC, 2013</p>
	<p>Los pacientes en profilaxis regular, en los primeros 75 DE tuvieron 32% menos probabilidades de desarrollar inhibidores comparado con los pacientes en tratamiento a demanda (HR 0.68; 95% CI, 0.47-0.99). La gráfica de Kaplan-Meier, dependiente del tiempo, demostró que la incidencia de inhibidores en pacientes que recibían profilaxis y los que recibían a demanda no difirió en los primeros 20 DE. Sin embargo, después de 20 DE, la incidencia de inhibidor, fue marcadamente menor en el grupo que recibía profilaxis.</p>	<p>2+ NICE Gouw SC, 2013</p>
	<p>No está claro en cuales pacientes la profilaxis tendrá un efecto protector para el desarrollo de inhibidores. Aparentemente, hay 3 tipos de pacientes con hemofilia A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes que nunca desarrollarán inhibidores 2. Pacientes que desarrollaran inhibidores dependiendo del régimen de tratamiento. <p>Pacientes que desarrollaran inhibidores en cualquier situación.</p>	<p>2+ NICE Gouw SC, 2013</p>
	<p>Estos resultados sugieren que el efecto protector de la profilaxis puede ser más pronunciado en pacientes con genotipo F8 de bajo riesgo y que los pacientes del grupo 3 no son susceptibles al efecto protector de la profilaxis.</p>	<p>2+ NICE Gouw SC, 2013</p>
	<p>Concluyen que el efecto del tratamiento profiláctico con FVIII disminuye el riesgo de desarrollar inhibidores en pacientes con genotipo F8 de bajo riesgo.</p>	<p>2+ NICE Gouw SC, 2013</p>

Tratamientos Específicos

¿Al tratar los eventos hemorrágicos de acuerdo a localización y gravedad se obtendrá mejor respuesta que si no se toman en cuenta estas variables?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El tratamiento con CFC se aplicará, con base a la historia clínica, ya que el examen físico puede ser normal en fase temprana de la hemorragia. Se pueden presentar hemorragias espontáneas, en caso de hemofilia grave.	4 NICE MASAC, documento # 252, 2017
	En el paciente con hemofilia e inhibidor de alta respuesta, con hemorragia que ponga en riesgo la vida, se utilizarán agentes puente, como, Factor VII activado recombinante (rFVIIa) o Concentrado de Complejo Protrombínico activado (CCPa). El familiar o paciente puede proveer la información cuál agente puente utiliza, y la terapia la indicará el hematólogo.	D NICE MASAC, documento # 252, 2017
	En el paciente con hemofilia e inhibidor de alta respuesta, con hemorragia que ponga en riesgo la vida, se utilizarán agentes puente, como, Factor VII activado recombinante (rFVIIa) o Concentrado de Complejo Protrombínico activado (CCPa). El familiar o paciente puede proveer la información de cuál agente puente utiliza, y la terapia la indicará el hematólogo.	D NICE MASAC, documento # 252, 2017
	La venopunción la realizará personal de salud experimentado, utilizando agujas de 23-25 Gy, hará presión, mínimo por 5 minutos, posterior a la misma. En lo posible evitará venodisección, y punciones en venas de pliegues, cuello, vasos profundos, inyecciones intramusculares, así como ácido acetil salicílico y AINES.	D NICE MASAC, documento # 252, 2017
	La decisión de hospitalización depende de la gravedad del cuadro clínico, por lo que los pacientes deben tener acceso a 2º y 3º nivel de atención y a un servicio de urgencias que disponga de los insumos necesarios para garantizar la atención adecuada.	D NICE Srivastava A, 2013
	Se dará terapia CFC ante sospecha de hemorragia articular y/o muscular. Se dará terapia CFC y se vigilará si ha tenido traumatismo o hemorragia en cabeza, cuello, ojos, cavidad oral, nasal. Cefalea aguda, inusual o de reciente aparición. Dolor intenso e inflamación en	D NICE MASAC documento # 252, 2017

	<p>cualquier sitio. Heridas abiertas que requieren sutura. Antecedente de accidente o traumatismo. Cualquier procedimiento invasivo (gasometrías, cirugías, biopsia). Hemorragia gastrointestinal. Fracturas, luxación, esguinces.</p> <p>Ante la duda administrar CFC.</p> <p>Ver cuadro 8</p>	
--	---	--

Hemorragia articular

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>En hemartrosis el objetivo es detener la hemorragia, idealmente en cuanto el paciente reconoce el aura, manifestada por una sensación de cosquilleo de la articulación que precede a los síntomas clásicos de dolor, limitación funcional, aumento de volumen y calor local.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Concomitante con la aplicación del CFC se inician medidas de soporte RICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>R</u>eposo hasta desaparición del dolor • <u>I</u>ce (hielo local) 10 a 15 minutos cada 4 a 6 horas, no directo sobre la piel • <u>C</u>ompresión con vendaje elástico. • <u>E</u>levación de la extremidad afectada 	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Evaluar la respuesta a la terapia con CFC de acuerdo a la escala para ajustar el tratamiento y evitar un resangrado. En caso de no tener buena respuesta se repetirá una segunda infusión a la mitad de la dosis a las 12 hrs de la primera en caso de hemofilia A, y a las 24 hrs en caso de la B.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Si los síntomas del paciente duran más de tres días, hay considerar presencia de inhibidor, si están negativos, descartar artritis séptica o fractura.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>La artrocentesis se realiza en caso de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemartrosis a tensión y dolorosa que no muestre signos de mejoría pasadas las 24 horas después de un tratamiento conservador - Dolor articular que no puede aliviarse con el inicio de la terapia con CFC y analgésicos. - Evidencia de compromiso neurovascular en la extremidad, aumento inusual en la temperatura local o sistémica y otras evidencias de infección (artritis séptica). 	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

E	<p>En caso de ser necesaria la artrocentesis, previo al procedimiento, se elevará el nivel del factor deficiente a un porcentaje de actividad de 30-50%, durante 48 a 72 h.</p> <p>Ante la presencia de inhibidores deben utilizarse agentes puente.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
R	<p>Indicarle al paciente que cuando presente una hemartrosis, en la etapa aguda, además del tratamiento de reemplazo con CFC iniciar medidas de soporte RICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reposo hasta desaparición del dolor • Ice (hielo local) 10 a 15 minutos cada 4 a 6 horas, no directo sobre la piel • Compresión con vendaje elástico. • Elevación de la extremidad afectada <p>Una vez controlada la hemorragia es indispensable que reciba tratamiento de rehabilitación tempranamente.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
R	<p>Si la respuesta clínica no es adecuada repetir una segunda aplicación del CFC, a las 12 h de la primera, en caso de hemofilia A, y a las 24 h en caso de la B.</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
R	<p>Si los síntomas duran más de tres días, se le solicitará determinación de inhibidores, si están negativos, descartar artritis séptica o fractura.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
R	<p>Para tratar hemorragias articulares, no se requiere estudios radiográficos de rutina para establecer el diagnóstico clínico.</p>	<p>D NICE <i>MASAC, documento # 252, 2017</i></p>

Hemorragia Muscular

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>Es fundamental la identificación temprana de la hemorragia muscular para dar tratamiento adecuado y oportuno, a fin de prevenir contracturas permanentes, daño neurovascular, resangrado y pseudotumor.</p> <p>Generalmente son secundarios a traumas o inyecciones. Los músculos más frecuentemente afectados son pélvicos (cuádriceps, iliopsoas, glúteos) y torácicos.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

	<p>Los hematomas pueden ser extensos y pueden comprometer las estructuras neurovasculares y conllevar a síndrome compartimental, especialmente distal en miembros pélvicos y antebrazos. Ponen en riesgo la vida y función, requiere ser tratado agresivamente.</p>	<p>3 NICE <i>Carcao M, 2015</i> <i>Kulkarni R, 2011</i></p>
	<p>La hemorragia no tratada o tratada inadecuadamente puede llevar a la formación de pseudotumor. Consta de una membrana fibrosa alrededor del hematoma. La resonancia magnética nuclear (RMN) puede ser útil para el diagnóstico y decisión terapéutica. En los casos de la formación de pseudotumor, el sangrado recurrente es común.</p>	<p>3 NICE <i>Carcao M, 2015 ,</i> <i>Kulkarni R, 2011</i></p>
	<p>Los síntomas característicos del hematoma muscular son: posición antiálgica, dolor intenso a la extensión del músculo, dolor en la contractura activa del músculo, induración, tensión y sensibilidad a la palpación y aumento de volumen y calor local.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>El diagnóstico confirmatorio y el seguimiento hasta la recuperación son con estudios de imagen (ultrasonografía, tomografía computarizada o resonancia magnética). Está indicado limitar la movilidad hasta desaparición del dolor.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Si los músculos afectados son superficiales sin compromiso neurovascular (NV), iniciar tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia A: elevar nivel sérico de FVIII a 40–60UI/dl por 2–3 días o más si la respuesta es inadecuada • Hemofilia B: elevar FIX a 40–60 UI/dl de 2–3 días o más si la respuesta es inadecuada. <p>Ver cuadro 8</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Hemorragia musculo lliopsoas se caracteriza por dolor abdominal en cuadrantes inferiores, ingle y/o la región lumbar. Hay dolor y/o exacerbación del mismo a la extensión de la articulación de la cadera. Puede haber parestesias en la parte medial del muslo u otros síntomas de compresión del nervio femoral tales como pérdida del reflejo rotuliano y debilidad de los cuádriceps. Los síntomas podrían ser iguales a los de una apendicitis aguda, incluso con signo de Blumberg positivo.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Si el hematoma es en extremidades, recomienda elevación de la misma, colocar férula posterior y compresas frías o hielo, alrededor del músculo por 10 a 15 minutos, cada cuatro a seis horas. Es necesario</p>	<p>D NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

	mantener estricto control de pulsos periféricos de la extremidad afectada y en caso necesario solicitar IC al servicio de angiología y cirugía.	
R	La evaluación de medicina física se realizará tan pronto este establecido el diagnóstico. No se permite deambular con muletas ya que para ello es necesario contraer el músculo.	D NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
R	Se recomienda sospechar hemorragia del musculo lliopsoas, sí hay dolor abdominal en cuadrantes inferiores, ingle y/o la región lumbar, con dolor y/o exacerbación del mismo a la extensión de la articulación de la cadera. Puede haber parestesias en la parte medial del muslo u otros síntomas tales como pérdida del reflejo rotuliano y debilidad de los cuádriceps. Si el hematoma del psoas es derecho se recomienda hacer diagnóstico diferencial con apendicitis aguda	D NICE <i>Srivastava, A 2013</i>

Hemorragia Sistema Nervioso Central

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	En el Reino Unido se estudió una cohorte, de pacientes \leq de 16 años con trastornos hemorrágicos hereditarios, para valorar características, desenlaces de las hemorragias intracraneales en este tipo de pacientes. Se encontró que la hemofilia A y B, representaron el 82% del total, un 3% correspondió a enfermedad de von Willebrand y el 15 % restantes a otras deficiencias hereditarias de la coagulación poco comunes.	2+ NICE <i>Chalmers EA, 2018</i>
E	Entre los factores de riesgo para la HIC se encontró más frecuente en las formas graves, en los primeros 2 años de edad (91%) y no estaban en profilaxis (94%). La mortalidad fue de 13.5%. Un 5% de los niños que sobrevivieron a la HIC presentaron resangrado.	2+ NICE <i>Chalmers EA, 2018</i>
E	La hemorragia del SNC es una emergencia médica. Cuando exista un traumatismo en cráneo o columna, aun sí el paciente está asintomático, es imperativo elevar inmediatamente el nivel del factor deficiente al 100% de actividad en caso de hemofilia A y 80% en caso de la B. La continuación del tratamiento dependerá de los	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>

	resultados de las pruebas de imagen.	
E	En un estudio de Cohorte, en un periodo de 30 años, en 34 centros de tratamiento de hemofilia, de Europa y Australia, se revisó un total de 2709 pacientes con hemofilia A leve que presentaron hemorragia intracraneal, de los cuales fallecieron 148, representando un 12 % de mortalidad, con incremento en el riesgo de mortalidad 3.5 veces respecto a la población general.	2+ NICE <i>Loomans JI, 2017</i>
R	Mantener el nivel de factor deficiente al 100% si es hemofilia A y 80% sí es B, hasta que se defina el diagnóstico. De confirmarse mantener un nivel adecuado del factor deficiente durante 14 a 21 días. Ver cuadro 8.	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
E	Parte del tratamiento posterior de la hemorragia en SNC es que el paciente continúe con profilaxis, la cual dependerá de la gravedad de la hemofilia, puede ser permanente, en hemofilias graves con hemorragia SNC no asociada a traumatismo o transitoria, sí la hemofilia es leve y la hemorragia es secundaria a traumatismo (de tres a seis meses).	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
E	Se requiere evaluación médica inmediata y hospitalización. El diagnóstico es por tomografía computarizada o por resonancia magnética. El manejo será en conjunto con neurocirugía y posteriormente neurología.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
R	Posterior a una hemorragia del SNC, el paciente recibirá profilaxis, esta variará de acuerdo a la gravedad de la hemofilia, en los casos leves será transitoria y en los graves permanente. Así también será continua cuando la hemorragia ha sido, aparentemente, espontánea.	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i>


Hemorragia gastrointestinal

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	La hemorragia gastrointestinal aguda se puede presentar como hematemesis, hematoquecia o melena. Ante la manifestación de hemorragia gastrointestinal debe administrarse el CFC hasta que se defina y se trate la etiología.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>




E	Puede utilizarse ácido aminocaproico o ácido tranexámico como terapia coadyuvante para pacientes con deficiencia de FVIII y deficiencia de FIX que no están recibiendo tratamiento con concentrados de complejo de protrombina.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
E	En el caso de hemorragia gastrointestinal debe administrarse: - Hemofilia A: FVIII en dosis inicial para elevar la actividad a 80–100 UI/dl por 7–14 días; como mantenimiento mantener la actividad en 50 UI/dl. - Hemofilia B: Factor IX dosis inicial 60–80 UI dl por 7–14 días; y mantenimiento 30 UI/dl. Cuadro 8	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
R	Ante la manifestación de hemorragia gastrointestinal debe administrarse el CFC hasta que se defina y se trate la etiología. Cuadro 8	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i>





Hemorragia sistema Renal y Urinario

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	El 66% de los pacientes con hemofilia ha experimentado al menos un evento de hematuria en su vida; las causas más comunes son infecciones, litos en vía urinaria, traumatismos, ejercicio extenuante, actividad sexual, medicamentos.	3 NICE <i>Yeoh M 2013</i>
E	En caso de hematuria indolora, trate con reposo absoluto e hidratación intensa (3 litros/m ² de superficie corporal) durante 48 horas. Evite la DDAVP al hidratar en forma intensiva. Si el paciente refiere dolor o presenta hematuria macroscópica persistente, eleve los niveles de factor (cuadros IV) y monitoree si aparecen coágulos y obstrucción urinaria, se recomienda valoración por urología y realizar ultrasonido renal.	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
R	Al PCH y hematuria es necesario descartar infecciones, litos en vía urinaria, traumatismos, ejercicio extenuante, uso de medicamentos y en adolescentes interrogar sobre actividad sexual. Es recomendable se le realice examen general de orina, urocultivo y ultrasonido renal.	D NICE <i>Yeoh M 2013</i>






	<p>Se recomienda en caso de hematuria indolora, trate con reposo absoluto e hidratación intensa (3 litros/m² de superficie corporal) durante 48 horas. Se puede agregar prednisona a 1-2mg/kg/día por no más de 5 días.</p> <p>Si el paciente refiere dolor o presenta hematuria macroscópica persistente, eleve los niveles de factor y monitoree si aparecen coágulos y obstrucción urinaria, se recomienda valoración por urología y realizar ultrasonido renal.</p> <p>Evitar utilizar DDAVP al hidratar en forma intensiva.</p> <p>Cuadro 8</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
---	---	---

Cirugía de urgencia y programadas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Las cirugías electivas del PCH exigen una mayor planificación e interacción con el equipo multidisciplinario.</p> <p>Previo a cualquier manejo quirúrgico, además de los exámenes pre quirúrgicos rutinarios, se realizarán la determinación de factor VIII/IX, según sea el factor deficiente, y determinación de inhibidores una semana previa, o no mayor a dos meses, además de prueba de recuperación de factor o farmacocinética del mismo, donde el recurso esté disponible.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Es necesario realizar, cuando menos una prueba de recuperación del factor deficiente (ver tabla de recuperación), con no más de una semana de intervalo de la cirugía. Idealmente realizar curva completa de farmacocinética (PK) para conocer el comportamiento del factor.</p>	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Para la programación del procedimiento quirúrgico electivo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Realizar preferentemente en tercer nivel de atención o segundo nivel si cuenta con lo necesario. 2. Programar cirugía en horas de la mañana, idealmente de lunes a jueves, o días en que se cuente con el personal y servicios completos. 3. Confirmar disponibilidad suficiente de CFC para mantener la cobertura adecuada en todas las etapas, incluyendo rehabilitación. 4. Confirmar la reserva, en banco de sangre, de componentes sanguíneos que se puedan 	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

	<p>requerir, en especial concentrado eritrocitarios.</p> <p>5. Disponer con un laboratorio para realizar TTPa a cualquier hora.</p>	
	<p>Determinación de factor VIII/IX, según sea el factor deficiente, y determinación de inhibidores una semana previa, o no mayor a dos meses, además de prueba de recuperación de factor o farmacocinética del mismo, donde el recurso esté disponible.</p>	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Para cirugías u otros procedimientos invasivos, electivos, es necesario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Discutir el caso previamente con los integrantes de la clínica de hemofilia - Dar información al paciente y a los padres sobre riesgos, beneficios, expectativas de respuesta - Firma de los padres bajo consentimiento informado y dejar copia en el expediente - Realizar preferentemente en tercer nivel de atención o segundo nivel si cuenta con lo necesario. - Programar en horas de la mañana, idealmente de lunes a jueves, o días en que se cuente con el personal y servicios completos. - Confirmar disponibilidad de CFC para mantener la cobertura adecuada en todas las etapas, incluyendo rehabilitación. - Confirmar la reserva, en banco de sangre, de componentes sanguíneos que se puedan requerir, en especial concentrado eritrocitarios. - Disponer con un laboratorio para realizar TTPa a cualquier hora. 	<p>C NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Las cirugías electivas más frecuentes en el paciente pediátrico son: circuncisión, amigdalectomía, colocación de catéter central (CVC) y procedimientos dentales.</p>	<p>1+ NICE <i>Coppola A, 2015</i> <i>Ljung R, 2012</i></p>
	<p>Las cirugías se clasifican de acuerdo a su riesgo en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cirugía mayor:</i> toracoabdominal, intracraneal, médula espinal, cardiovascular, ortopédica (reemplazo articular, sinovectomía abierta), amigdalectomía. <p>Habitualmente requiere más de 5 días de terapia de reemplazo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cirugía menor:</i> procedimientos ortopédicos: sinoviortesis química o radioactiva, artrocentesis, sinovectomía artroscópica, desbridamiento articular artroscópico; así como escisiones pequeñas de la piel, pequeñas suturas, 	<p>3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i></p>

	circuncisión, colocación catéter venoso central, procedimientos dentales, extracciones dentales.	
	Se recomienda previo al evento quirúrgico realizar estudios de farmacocinética, o cuando menos una prueba de recuperación del factor deficiente.	C NICE <i>Meijer K, 2015</i> <i>Prelog T, 2016</i>
	Se recomienda clasificar la cirugía en mayor y menor. Cuando el paciente sea sometido a cirugía mayor, el médico verificará y registrará en el expediente, que el nivel del factor deficiente, preoperatorio, sea de 80% para hemofilia B y 100% para la A. En la primera semana postoperatoria el nivel mínimo del factor deficiente se mantendrá al 50% y en la segunda por encima de 30%. La terapia subsecuente puede variar de 7 a 21 días después de la misma. Dependiendo de la localización de cirugía en acuerdo entre hematología y cirugía.	C NICE <i>Ljung R, 2012</i>
	Cirugía menor; en hemofilia A, para colocar CVC, el nivel del FVIII deseado es mínimo del 80%. Para la B es FIX en 40%. En ambos casos continuar con tratamiento de reemplazo por lo menos 3 días. En circuncisión alcanzar nivel de 80% y mantener terapia de reemplazo por 3-4 días.	C NICE <i>Ljung R, 2012</i>
	Al paciente que recibe tratamiento de reemplazo intensivo por primera vez, incluyendo las formas moderadas y leves, son de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores, por lo que se recomienda realizarle determinación de inhibidores de 4 a 12 semanas del postoperatorio.	3 NICE <i>Ljung R, 2012</i>
	Se recomienda que al paciente que recibe tratamiento de reemplazo intensivo por primera vez, incluyendo las formas moderadas y leves, se le realice determinación de inhibidores entre las 4 a 12 semanas del postoperatorio.	C NICE <i>Ljung R, 2012</i>
	De acuerdo al <i>Scientific and Standardization Committee of the International Society on Trombosis and Haemostasis</i> (SSC-ISTH) la respuesta de hemostasia operatoria deberá ser evaluada como: excelente, buena, regular o mala. Para la pérdida sanguínea estimada durante la cirugía los datos de niveles de hemoglobina (Hb) pre y post-quirúrgicos, así como el número de unidades de concentrados eritrocitarios (CE) transfundidos pueden ser de ayuda.	3 NICE <i>Blanchette VS, 2014</i>

	<p>Es necesario dar seguimiento a la hemostasia quirúrgica por parte de cirugía y anestesiología, cuando menos hasta 72h después de la cirugía. Cuadro 9</p>	
	<p>Evaluar respuesta hemostática y consignarlo en el expediente, durante y posquirúrgica, de acuerdo a lo establecido por <i>Scientific and Standardization Committee of the International Society on Trombosis and Haemostasis</i> (SSC-ISTH). Cuadro 9</p>	<p>C NICE <i>Blanchette VS, 2014</i></p>
	<p>Después de la cirugía, se recomienda monitoreo de los niveles de factores FVIII/IX los primeros 2-3 días, cuando menos cada 24h y una determinación transquirúrgica en procedimientos prolongados. Para pacientes que están en tratamiento de infusión continua, la determinación del nivel del factor se realizará dentro de 6-12 h de iniciada la infusión y luego diariamente mientras se mantenga ésta. Cuando la farmacocinética (PK) no está disponible se puede realizar una sola determinación del factor deficiente pre-quirúrgico <u>10-15</u> minutos post-infusión, para asegurarse que el nivel del factor es el deseado.</p>	<p>C NICE <i>Blanchette VS, 2014</i></p>
	<p>En el manejo de los pacientes con hemofilia, con hemorragia activa y durante cirugía mayor se ha utilizado tanto la administración de bolos del factor deficiente en dosis repetitivas o por infusión continua (IC), con este último se ha demostrado en estudios multicéntrico la seguridad hemostática y el bajo riesgo de complicaciones y de aparición de inhibidores, excepto en hemofilia A leve ya que en este grupo incrementa el riesgo de desarrollar inhibidores.</p>	<p>3 NICE <i>Holme PA, 2018</i> <i>Suzuki N, 2017</i> <i>Meijer K, 2015</i> <i>Prelog T, 2016</i></p>
	<p>Existen numerosos protocolos. La mayoría de los centros ajustan la velocidad de infusión con el monitoreo diario del factor de coagulación y calculando el aclaramiento.</p>	<p>3 NICE <i>Holme PA, 2018</i></p>
	<p>Se recomienda valorar la infusión continua (IC) para procedimientos quirúrgicos mayores, o cuando se requiera más de 3 días de administración del factor deficiente</p>	<p>C NICE <i>Holme PA, 2018</i> <i>Suzuki N, 2017</i> <i>Meijer K, 2015</i> <i>Prelog T, 2016</i></p>

E	Múltiples estudios han recomendado mantener niveles séricos de Factor VIII o IX de 0.8-1.0 IU/mL durante los primeros 5 a 7 días posquirúrgicos para tener seguridad hemostática.	3 NICE <i>Holme PA, 2018</i> <i>Prelog T, 2016</i>
R	Para tratar con IC, en caso de no contar con farmacocinética, se recomienda calcular la dosis del bolo inicial de acuerdo al tipo de evento quirúrgico: Cirugía mayor o hemorragia grave elevar la actividad del FVIII o IX, cuando menos a 80% y continuar con dosis de: - Hemofilia A en niños de 3.2 UI/kg/ hora (rango de 1.8-6.5 UI/kg/h). - Hemofilia B dosis de 5.76 ± 1.45 UI/kg/h. O utilizar la media poblacional de aclaramiento, para FVIII en niños: 5ml/kg/h y para FIX: 6ml/kg/hora.	C NICE <i>Prelog T, 2016</i>
E	Hay grupos que para disminuir el riesgo de flebitis cuando se utiliza IC prolongada utilizan adicionar heparina o HBPM a 5U/ml en la infusión.	4 NICE <i>Holme PA, 2018</i> <i>Prelog T, 2016</i>
E	En procedimientos quirúrgicos mayores, o cuando se requiera más de 3 días de administración del factor deficiente, las desventajas del tratamiento de reemplazo con factor, en bolo versus IC son: aplicaciones frecuentes de cada 6 a 12 horas, mayor consumo de factor, reemplazo laborioso de equipo de administración y costos más elevados. Los valores pico indican utilización de factor de una manera innecesaria. Con la IC los niveles del factor se mantienen más uniforme.	3 NICE <i>Holme PA, 2018</i>
R	En lo posible, para tratamiento de cirugías, grandes hemorragias, se recomienda utilizar IC en pacientes con hemofilia A, excepto en la forma leve.	C NICE <i>Holme PA, 2018</i>

Tratamiento dental

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	La prevención es fundamental en el cuidado de la salud bucal. El control regular y la enseñanza de la técnica de higiene correcta, es la base del protocolo de prevención. Las citas al odontólogo se realizarán a partir de la aparición del primer diente. Después de los dos años se recomienda acudir a la consulta	3 NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i>

	preventiva 2 veces al año, para revisión y aplicación de flúor.	
	Se recomienda que el PCH tenga un control regular y se les enseñe a los padres técnicas de higiene dental correctas. Enviar a odontología a partir de la aparición del primer diente, y a partir de los dos años de edad, acudir cada 2 años, a la consulta preventiva para revisión y aplicación de flúor.	D NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i>
	Se recomienda alrededor del sexto mes de vida y una vez que inicia la erupción dental hacer limpieza envolviendo una gasa húmeda en el dedo índice, pasando suavemente sobre el diente y masajeando las encías, o con cepillos tipo dedal disponibles en el mercado, a base de silicón. Es recomendable evitar consumo de alimentos azucarados entre comidas.	D NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i>
	Una vez completada la dentición realizar cepillado por lo menos 2 veces al día, con cepillo de cerdas de mediana consistencia y pasta dental con flúor, adecuada para la edad. El uso de pasta dental se recomienda después de los 2 años, también se pueden utilizar cepillos interdentes o hilo dental una vez al día.	D NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i>
	Algunos procedimientos dentales no requieren de CFC como son: revisión dental, remoción de placa, sellado de fisuras, procedimientos de ortodoncia y pequeñas obturaciones, que no ameriten uso de anestesia.	3 NICE <i>Abed H, 2017</i>
	El primer paso en la planeación de un procedimiento dental, es la coordinación entre hematología y odontología para establecer el riesgo tomando en cuenta: - Tipo y gravedad de hemofilia, - Extensión del trabajo dental, - Experiencia del odontólogo y los - Recursos disponibles para poder planear el tratamiento. El hematólogo solicitará la determinación de inhibidor previo al procedimiento.	4 NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i>
	El riesgo de desarrollar un hematoma, lingual o en piso de la cavidad bucal, cuando se aplica anestesia troncular es de 80% y pueden ser tan graves como disecar mediastino y comprometer la vía aérea.	3 NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i>

E	<p>En pacientes con hemofilia A leve puede utilizarse DDAVP en caso de que exista una respuesta adecuada a esta y se alcancen los niveles hemostáticos para el procedimiento. Cuadro 5</p>	<p>3 NICE <i>Shastry S, 2014</i></p>
E	<p>Se pueden usar antifibrinolíticos como ácido tranexámico oral a dosis de 15-25 mg, máximo 1g cada 6 a 8 h, iniciar dos horas antes del procedimiento y continuar hasta 7 días posterior al mismo. El ácido Σamino caproico (EACA) se puede iniciar en forma oral a 50-70 mg/k cada 6 h y se puede usar vía intravenosa siempre y cuando no exista hematuria.</p>	<p>3 NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i></p>
E	<p>Independientemente de la gravedad de la hemofilia (excepto A leve que respondan a DDAVP), las extracciones dentales requieren una infusión previa del CFC 30 a 60 minutos antes de la anestesia para alcanzar un nivel mínimo del 50% (rango recomendado 30-60%) del factor correspondiente y se debe administrar una nueva dosis a las 24 y 48 horas. Se puede iniciar tratamiento con agentes antifibrinolíticos 24-48h antes del procedimiento.</p>	<p>3 NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i></p>
E	<p>Los procedimientos extensos pueden requerir hospitalización para un manejo apropiado; por ejemplo, procedimientos que requieren sutura, extracciones múltiples, traumas de frenillo o lingual.</p>	<p>3 NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J 2013</i></p>
R	<p>Sí el procedimiento dental es extenso el niño puede requerir hospitalización; por ejemplo, los que requieren sutura, traumas de frenillo o lingual o extracciones múltiples. Sí se agregan procesos infecciosos, se iniciará antibiótico apropiado y analgesia con paracetamol si lo requiere.</p>	<p>D NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J, 2013</i></p>
R	<p>Se recomienda el uso de DDAVP en pacientes con hemofilia A leve que responden a la misma. Cuadro 5</p>	<p>C NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J, 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i></p>
R	<p>Excepto en hemofilia A leve que responda a DDAVP, las extracciones dentales requieren aplicar CFC 30 a 60 minutos antes de la anestesia para alcanzar un nivel mínimo del 50% del factor correspondiente y repetir la dosis de 24 a 48 horas.</p>	<p>C NICE <i>Abed H, 2017</i> <i>Anderson J, 2013</i> <i>Shastry S, 2014</i></p>

Dolor

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>El dolor agudo o crónico es una manifestación frecuente en el PCH, en especial si no ha recibido profilaxis primaria.</p> <p>Tratar el dolor es tan importante como cualquier otro tratamiento, pues su presencia deteriora calidad de vida. Al momento de iniciar el tratamiento se tomará en cuenta los factores psicológicos, sociales, comorbilidades y los derivados de la misma enfermedad. Hay que considerar todo en conjunto para lograr un control.</p>	<p>4 NICE</p> <p><i>Young G, 2014</i> <i>Riley R, 2011</i></p>
	<p>El PCH puede sufrir dolor agudo y crónico. Para dar el tratamiento adecuado, se requiere hacer una evaluación de la causa del dolor. Dependiendo de la etiología se darán las recomendaciones.</p>	<p>4 NICE</p> <p><i>Srivastava A, 2013</i> <i>Young G, 2014</i></p>
	<p>Cuando iniciamos manejo farmacológico del dolor hay que considerar la intensidad, respuesta al inicio de la terapia con CFC, y el riesgo de eventos adversos asociados a los analgésicos. La terapia analgésica se escala de acuerdo a la persistencia o incremento del dolor, en conjunto con intervenciones no farmacológicas.</p> <p>Los inhibidores de la COX2 como celecoxib o eterocoxib, pueden utilizarse, hasta por 6 meses, sin eventos adversos.</p> <p>Ver cuadro 12</p>	<p>4 NICE</p> <p><i>Young G, 2014</i> <i>Rodriguez-Merchan EC, 2018</i></p>
	<p>Enviar al paciente que presente dolor persistente a evaluación por la clínica del dolor.</p> <p>No se recomienda el empleo de esteroides locales o intraarticular para el dolor crónico.</p> <p>Ver cuadro 12</p>	<p>D NICE</p> <p><i>Young G, 2014</i></p>
	<p>Se recomienda una valoración psicológica o psiquiátrica cuando se identifiquen factores psicógenos en el paciente con dolor crónico.</p>	<p>D NICE</p> <p><i>Young G, 2014</i></p>

¿La sinoviortesis radiactiva da mejores resultados que la química?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
---------------------------	---------------

	<p>La primera opción de tratamiento en el paciente pediátrico con hemartrosis recurrente o sinovitis crónica es la profilaxis, reservando la sinoviortesis para pacientes no respondedores.</p>	<p>4 NICE <i>Martinez-Esteve A. 2015</i></p>
	<p>Existen 2 tipos de sinoviortesis química y la radiactiva. La primera se realiza con ciertos agentes químicos que inducen la esclerosis de la membrana sinovial; como son rifampicina, oxitetraciclina de uso parenteral para administrarse intraarticular.</p>	<p>4 NICE <i>Rodriguez Merchan EC, 2016</i></p>
	<p>La Sinovectomía con radionúclidos o radiosinoviortesis (RS) es un procedimiento terapéutico que implica la instilación de un material radioactivo en el espacio articular.</p> <p>El objetivo de RS es proporcionar radiación dirigida que resulte en esclerosis de la sinovial inflamada/hipertrófica.</p>	<p>3 NICE <i>McGuinn C, 2017</i></p>
	<p>En ambos casos es un procedimiento ambulatorio y poco invasivo, requiere un mínimo de CFC.</p>	<p>3 NICE <i>McGuinn C, 2017</i> <i>Rodriguez Merchan EC, 2016</i></p>
	<p>Considerar este procedimiento en hemartrosis recurrente (articulación blanco) que no responde a tratamiento profiláctico con CFC y tras el hallazgo de signos radiológicos de artropatía crónica.</p>	<p>C NICE <i>Martinez-Esteve A. 2015</i></p>
	<p>Se recomienda antes de realizar RS descartar proceso infeccioso a cualquier nivel, en especial piel, articulación, así como fractura intraarticular y rotura de quiste poplíteo.</p>	<p>C NICE <i>Martinez-Esteve A. 2015</i></p>
	<p>Todo paciente candidato a sinoviortesis, será revisado por el equipo multidisciplinario, con estudios por imagen recientes de la articulación a tratar, así como BHC para valorar hemoglobina y cuenta de leucocitos y determinación de inhibidores. De preferencia que se encuentre en profilaxis secundaria.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>La Sinoviortesis Química (SQ), tiene una eficacia probada de más de 40 años.</p> <p>Bernal-Lagunas, en un estudio del 2011 evalúa resultados de 34 SQ, con oxitetraciclina, en 28 pacientes, edades de 6-16 años, con artropatía grado I-II. Reporta una disminución de hemartrosis de 47.3 a 3.5/año. El rango de movimiento incrementó de 84.9 a 97.5.</p>	<p>2+ NICE <i>Bernal-Lagunas R, 2011</i></p>

E	Thomas S et al, evaluaron los efectos de RS con Yttrium ⁹⁰ en una cohorte de 245 articulaciones en 190 PCH o EvW y sinovitis crónica. Se les evaluó estado de la articulación con Rx, frecuencia de hemorragias, dolor articular y rango de movimiento articular. Antes y después de los 2 primeros años.	2+ NICE <i>Thomas S, 2011</i>
E	La reducción de hemartrosis/año de 19.8 a 2.6, el rango de movimiento se mantuvo o incrementó/año en 88.2% de la rodillas y 86.5% de los codos. La flexión plantar en tobillos se mantuvo estable o incrementó en 90.9%, mientras que la dorso flexión se mantuvo o incrementó en 87.9%.	2+ NICE <i>Thomas S, 2011</i>
E	Los PCH sin inhibidores se trataron con CFC. Para los pacientes con hemofilia A, fue suficiente incrementar el nivel FVIII a 50% y para la B elevar FIX a 30%, antes y 24 h posterior al procedimiento. Los PCH e inhibidor recibieron, ya fuera, CCPa (75 UI/kg) 1 dosis previa y 24h posterior, o F rVIIa (90 mcg/kg) una dosis pre y cada 2h posterior por 24h.	2+ NICE <i>Thomas S, 2011</i>
E	En Siria se realizó un estudio comparativo de RS (Y-90) vs SQ (rifampicina), 48 articulaciones se trataron, 31 con rifampicina y 17 con Y-90. La RS tuvo una respuesta de 94.1% y la SQ fue de 64.5%. Las complicaciones de fiebre local y dolor de leve a moderado fue de 25.8% en la SQ y de 17.6% en el grupo RS. Los autores consideran que aunque la RS es el tratamiento de elección en la artropatía crónica, la SQ puede ser una buena y eficiente alternativa cuando no se dispone del isótopo radiactivo.	2+ NICE <i>Ali T, 2016</i>
E	La SR tiene algunas ventajas sobre la SQ, ya que por lo general, con la primera, sólo se requiere una aplicación, mientras que la química requiere de 5 a 10 aplicaciones, una por semana. Así también la SQ es dolorosa en comparación con SR.	3 NICE <i>Tagariello G, 2013</i>
E	La radiosinovectomía reduce significativamente el número de episodios de hemorragia y la intensidad de dolor articular, mientras que al mismo tiempo mejora el rango de movimiento, fuerza muscular y el grado de sinovitis. Los isótopos más utilizados son Yttrium-90 (⁹⁰ Y), para rodillas y Rhenium-186 (¹⁸⁶ Re), para tobillos y codos.	2+ NICE <i>De la Corte-Rodriguez H, 2013</i> <i>Rodriguez-Merchan EC, 2016</i>
R	Sí el paciente presenta dos o más hemartrosis en los siguientes 6 meses después de una RS se recomienda valorar, con el equipo multidisciplinario, una nueva infiltración.	B NICE <i>De la Corte-Rodriguez H, 2013</i>

E	<p>El procedimiento de RS es bien tolerado. En lo reportado por Turkmen, en 14 pacientes que recibieron RS, en uno hubo una fuga mínima de radiofármacos superficial a piel, que provocó necrosis en el área. 6 pacientes presentaron sinovitis aguda inducida por radiación. Todos con buena respuesta.</p>	<p>2+ NICE <i>Turkmen C, 2014</i></p>
E	<p>Rodriguez Merchan et al reportan los resultados de 500 procedimientos de RS en 345 PCH, edades de 6-53 años; con una media de seguimiento de 18.5 años. Se utilizó Yttrium-90 para rodillas y Rhenium-186, para tobillos y codos. Reportan una disminución de hemartrosis, dolor, sinovitis y artropatía clínica en 62%, 58%, 35% y 25%. Respectivamente. No hubo complicaciones hemorrágicas ni se documentaron efectos genotóxicos durante un período de 38 años.</p>	<p>2+ NICE <i>Rodriguez-Merchan EC, 2014</i></p>
E	<p>Para la realización de RS, se logra una adecuada respuesta hemostática, con la administración de factor de reemplazo 30 minutos antes de la inyección del radioisótopo, en la siguiente dosificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hemofilia A: 50 IU/ K de FVIII cada 24h/ 4 días. • Pacientes con hemofilia B: 60 UI/k de FIX cada 24 h/ 4 días. 	<p>3 NICE <i>Rodriguez-Merchan EC, 2014</i></p>
E	<p>PCH e inhibidores con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa, administrado antes de inyectar el radioisótopo a dosis de 90 mcg/kg cada 2 h por un solo día. • CCPa 75 UI/kg cada 12h por 4 días 	<p>3 NICE <i>Rodriguez-Merchan EC, 2014</i></p>
R	<p>Se recomienda valorar la realización de RS en pacientes con artropatía hemofílica II-III sin respuesta a la profilaxis secundaria.</p>	<p>B NICE <i>Rodriguez-Merchan EC, 2014</i></p>
R	<p>Preparar al PCH sin inhibidores, con CFC, administrado 30 minutos antes de inyectar el radioisótopo, en la siguiente dosificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia A: FVIII 25 UI/k previo y a las 24h • Hemofilia B: FIX 30 UI/k previo y a las 24 h. 	<p>B NICE <i>Thomas S, 2011</i></p>
R	<p>Preparar al PCH e inhibidores con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa, administrado antes de inyectar el radioisótopo a dosis de 90 mcg/kg cada 2 h por un solo día. • CCPa 75 UI/kg una dosis previa y a las 24h por un día. 	<p>B NICE <i>Thomas S, 2011</i></p>



Aunque la RS es método de elección para tratar sinovitis crónica, cuando no se cuente con el material radiactivo se recomienda considerar la SQ.

**B
NICE**
Ali T, 2016
Bernal-Lagunas R, 2011

Seguimiento: Utilizar herramientas estandarizadas para evaluar el sistema musculoesquelético en el seguimiento del paciente con hemofilia ¿tendrá impacto en la optimización de recursos y en la detección temprana de daño articular?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Al ser una condición crónica, la hemofilia necesita ser monitorizada constantemente y las circunstancias del paciente deben ser revisadas periódicamente. El paciente recibirá una revisión multidisciplinaria cuando menos una vez al año, de preferencia cada 6 meses..	3 NICE <i>Srivastava A, 2013</i>
	Se recomienda mantener un seguimiento de registros de aplicaciones y hemorragias, estudios de laboratorio, imagen, escalas de evaluación del sistema musculoesquelético, salud dental, condición psicosocial, entre otros y consignar resultados en el expediente, cuando menos una vez al año.	C NICE <i>Srivastava A, 2013</i>





Seguimiento del número de hemorragias y hemartrosis anuales

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La determinación anuales de hemorragias y hemartrosis es fundamental para evaluar la adherencia y respuesta al tratamiento	3 NICE <i>Poonnoose PM, 2015</i>
	Para valorar la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas, el Comité Consultivo de Ortopedia de la Federación Mundial de Hemofilia introdujo una puntuación de hemorragias para documentar la tasa anual de hemorragias (ABR por sus siglas en ingles) y la tasa anual de hemartrosis.	3 NICE <i>Poonnoose PM, 2015</i>


R	<p>La hemorragia articular se considera mayor cuando produce dolor significativo, efusión y limitación de la movilidad articular, y falla en la respuesta dentro de las 24h; y menor sí se resuelve en 24h. Algunas articulaciones, como rodillas, tobillos y codos, son más susceptibles a sangrar que otras.</p>	<p>D NICE <i>Poonnoose PM, 2015</i></p>
R	<p>Se recomienda realizar determinación de la tasa anual de hemorragias generales y articulares, por lo que es indispensable documentar y registrar detalladamente las aplicaciones de Concentrados Factores de Coagulación (CFC), razón por la cual se lo aplicó, número de episodios hemorrágicos y su localización.</p>	<p>C NICE <i>Fischer K, 2017</i> <i>Poonnoose PM, 2015</i> <i>De Moerloose P, 2012</i></p>

Seguimiento Musculoesquelético

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>Las hemorragias en el sistema musculoesquelético representan la manifestación clínica más común en las PCH y conllevan a secuelas que pueden ocasionar discapacidad grave. Detectar cambios articulares en los estadios iniciales de la artropatía nos permite decidir cambios en el tratamiento para limitación del daño y de la frecuencia de eventos hemorrágicos, optimizando así el costo del tratamiento.</p>	<p>3 NICE <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
E	<p>La artropatía hemofílica depende del número de hemartrosis por año. Un paciente en tratamiento a demanda experimenta de 20 a 50 hemorragias articulares por año y desarrollará artropatía en etapas tempranas de la vida.</p>	<p>3 NICE <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
E	<p>El seguimiento musculoesquelético se realiza a través de examen físico con escalas de evaluación y por estudios de imagen. Ambos son complementarios.</p>	<p>3 NICE <i>Oldenburg J, 2015</i></p>
E	<p>Este seguimiento inicia con el examen físico, aplicando las escalas de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escala de Examen Físico de Gilbert • Escala de Salud Articular en Hemofilia (HJHS por siglas en inglés) <p>Estas herramientas incluyen rangos de movimiento, dolor, deformidad y aumento de volumen de las articulaciones.</p>	<p>3 NICE <i>Recht M., 2016</i> <i>Poonnoose PM, 2015</i> <i>Fischer K, 2017</i></p>






	<p>La escala de Gilbert no fue diseñada para aplicarse en pacientes jóvenes y nunca ha sido formalmente validada.</p>	
	<p>El propósito de aplicar la escala HJHS es la detección temprana de cambios en la articulación en niños y jóvenes. Esta es la primera escala confiable, validada con estudios en pacientes en edades de 4 a 18 años. Actualmente se le han realizado modificaciones resultando en la versión HJHS 2.1. Figura 3.</p>	<p>2+ NICE <i>Fischer K, 2017</i></p>
	<p>Las escala clínica HJHS no requiere equipo de imagen en el consultorio, por lo que deberá aplicarse a cada paciente en cada revisión para monitoreo de la eficacia del tratamiento y la evolución musculoesqueléticas.</p>	<p>2+ NICE <i>Fischer K, 2017</i></p>
	<p>Sin embargo, más importante que cualquier instrumento de medición, es el estatus funcional de la vida diaria, como capacidad de jugar, realizar algún deporte y en general desempeñarse en la escuela o en algún trabajo.</p>	<p>3 NICE <i>Recht M, 2016</i></p>
	<p>Se recomienda que el seguimiento de la función articular por examen físico sea realizado por un profesional de la salud experimentado, aplicando la escala recomendada por la FMH, HJHS 2.1. Se aplicará en niños y adolescentes de 4 a 18 años cuando menos una vez al año, de preferencia en cada revisión médica. Es necesario que quede constancia en el expediente. Figura 3.</p>	<p>B NICE <i>Fischer K, 2017</i> <i>Poonnoose PM, 2015</i></p>
	<p>Los estudios por imagen ofrecen un seguimiento objetivo del estado estructural de las articulaciones. Existen diferentes herramientas de imagen para evaluar la articulación, clasificar artropatía, monitorizar su progresión y evaluar la efectividad de las intervenciones terapéuticas. Al momento las más empleadas son radiografías simples (Rx), Imagen por Resonancia Magnética (IRM) y ultrasonido (US). Ver cuadro 10.</p>	<p>3 NICE <i>Hermans C, 2015</i> <i>Keshava SN, 2015</i> <i>Fischer K, 2017</i></p>
	<p>Históricamente, las Rx simples de tobillos, rodillas y codo se utilizaron para cuantificar la gravedad de la artropatía hemofílica. Existen 2 escalas para evaluar los hallazgos radiográficos, una progresiva, Arnold-Hilgartner, y otra aditiva, Pettersson. Aunque ambas se pueden aplicar en la práctica clínica para el seguimiento de los cambios articulares, la de</p>	<p>3 NICE <i>Fischer K, 2017</i> <i>Poonnoose PM, 2015</i></p>



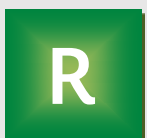

	<p>Pettersson ha sido utilizada más ampliamente, ya que permite evaluar los cambios a detalle. La escala de Pettersson tiene una alta confiabilidad si las radiografías son interpretadas por radiólogos experimentados en este tipo de estudios. Ver cuadro 11</p>	
E	<p>La IRM es más sensible que las Rx simples para la detección de cambios tempranos de los tejidos blandos; incluyendo hipertrofia de la membrana sinovial, depósitos de hemosiderina y cambios osteocondrales. Las escalas de evaluación para las radiografías son progresivas y aditivas, en cambio en la IRM están combinadas en una sola escala realizada por el Grupo de Trabajo de Expertos en Imagen del Grupo de Estudio de Profilaxis Internacional, IPSG, por siglas en inglés.</p>	<p>3 NICE <i>Fischer K, 2017</i></p>
E	<p>Doria et al, realizaron un estudio comparativo entre US y RM para evaluar tejidos blandos y cambios osteocondrales en tobillos y rodillas en PCH con artropatías de diferentes grados de gravedad.</p>	<p>2+ NICE <i>Doria AS, 2015</i></p>
E	<p>Las evaluaciones fueron realizadas por radiólogos experimentados en el tema. El US fue sensible para evaluar hipertrofia de la sinovial y depósitos de hemosiderina, pero mostró variabilidad en la exactitud para el seguimiento de las anomalías osteocondrales, esto puede asociarse a la pérdida de información en el área central de la articulación a causa de la limitación de penetración del US.</p>	<p>2+ NICE <i>Doria AS, 2015</i></p>
E	<p>Los cambios tempranos de una artropatía pueden ser identificados por técnicas como la RM en T-2. En el mapeo de cartílago estos cambios se pueden detectar antes de que clínicamente sean evidentes.</p>	<p>2+ NICE <i>Keshava SN, 2015</i> <i>De La Corte-Rodriguez H, 2018</i></p>
E	<p>Estudios transversales de diferentes modalidades de técnicas de imagen como tomografía computarizada (TC), US y RM han demostrado utilidad en el seguimiento de las complicaciones musculoesqueléticas incluyendo al pseudotumor.</p>	<p>2+ NICE <i>Keshava SN, 2015</i></p>
R	<p>La evaluación radiológica anual se recomienda a partir de los 8 años o antes si la condición clínica lo requiere.</p>	<p>D NICE <i>De Moerloose P, 2012</i></p>

	<p>Cuando no se cuente con RM o US, se recomienda que, cuando menos, una vez al año, evaluar con radiografía simple las grandes articulaciones, rodillas, tobillos y codos, aplicando la escala de Pettersson. Cuadro 11</p>	<p>C NICE <i>De Moerloose P, 2012</i> <i>Fischer K, 2016</i></p>
---	--	--







Tener seguimiento y monitoreo, estandarizado, que incluya laboratorio y adherencia, del paciente en profilaxis proporciona elementos para valorar respuesta y complicaciones relacionadas al tratamiento?



Seguimiento a laboratorio

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Los estudios de laboratorio indispensables en el seguimiento de un PCH son de coagulación, biometría hemática completa y panel viral. Por tanto los centros de tratamiento deberán contar con laboratorios de coagulación, hematología y de infectología, ya sea físico o subrogados.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Dar seguimiento con determinación de factores de coagulación, (con la opción de realizar T1/2 de factores y pruebas de recuperación) y determinación inhibidores.</p>	<p>C NICE <i>De Moerloose P, 2012</i></p>
	<p>Las técnicas para cuantificar inhibidores son Bethesda y Nijmegen, ambas se reportan en Unidades Bethesda (UB/ml). El método de Nijmegen tiene mayor especificidad que el Bethesda.</p>	<p>3 NICE <i>Bertamino M, 2017</i> <i>Srivastava A 2013</i></p>
	<p>El inhibidor es positivo cuando el título es ≥ 0.6 UB, confirmado en dos determinaciones consecutivas, con intervalo de una semana. Se clasifican alta respuesta cuando el título es ≥ 5 UB/ml y de baja respuesta cuando el título es < 5 UB/ml. Algunos inhibidores pueden ser transitorios, desapareciendo dentro de los siguientes 6 meses de la detección inicial.</p>	<p>3 NICE <i>Bertamino M, 2017</i> <i>Srivastava A 2013</i></p>
	<p>Realizar la determinación de inhibidores con el método de Bethesda y sí se dispone realizar Nijmegen. Considerar título del inhibidor positivo si es ≥ 0.6 UB, confirmado con una semana de intervalo.</p>	<p>C NICE <i>De Moerloose P, 2012</i> <i>Bertamino M, 2017</i> <i>Srivastava A 2013</i></p>

	<p>Clasificarlo de alta respuesta sí el título es ≥ 5 UB/ml y de baja respuesta cuando el título es < 5 UB/ml.</p>	
	<p>Frecuencia de detección de inhibidor: Antes de iniciar tratamiento (al diagnóstico) Cada 5 días exposición (DE) hasta los 20 DE Cada 10 DE a partir del día 21 al 50 A partir de 50 DE 2 veces al año hasta 150 DE Continuar: Determinación anual Determinación cuando la condición clínica lo indique Antes de cirugía y después de las 4 semanas de realizada En todo paciente que reciba tratamiento intensivo por más de 5 días dentro de las 4 semanas de la última infusión.</p>	<p>3 NICE <i>De Moerloose P, 2012</i> <i>Srivastava A 2013</i></p>
	<p>Se realizará determinación de inhibidores Antes de iniciar tratamiento (al diagnóstico) Cada 5 días exposición (DE) hasta los 20 DE Cada 10 DE a partir del día 21 al 50 A partir de 50 DE 2 veces al año hasta 150 DE Continuar: Determinación anual Determinación cuando la condición clínica lo indique Antes de cirugía y después de las 4 semanas de realizada En todo paciente que reciba tratamiento intensivo por más de 5 días dentro de las 4 semanas de la última infusión. Idealmente se tomará la muestra sanguínea después de un periodo de lavado de 72 h.</p>	<p>C NICE <i>De Moerloose P, 2012</i> <i>Srivastava A 2013</i></p>
	<p>El panel viral para VHC, VHB, VIH, se realizaran al menos cada 12 meses, independientemente del tipo de factor que utilice el paciente, derivado plasmático o recombinante</p>	<p>C NICE <i>De Moerloose P, 2012</i> <i>Srivastava A 2013</i></p>
	<p>Todos los resultados de laboratorio se anexarán en el expediente y se consignarán en nota médica.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

Seguimiento a adherencia

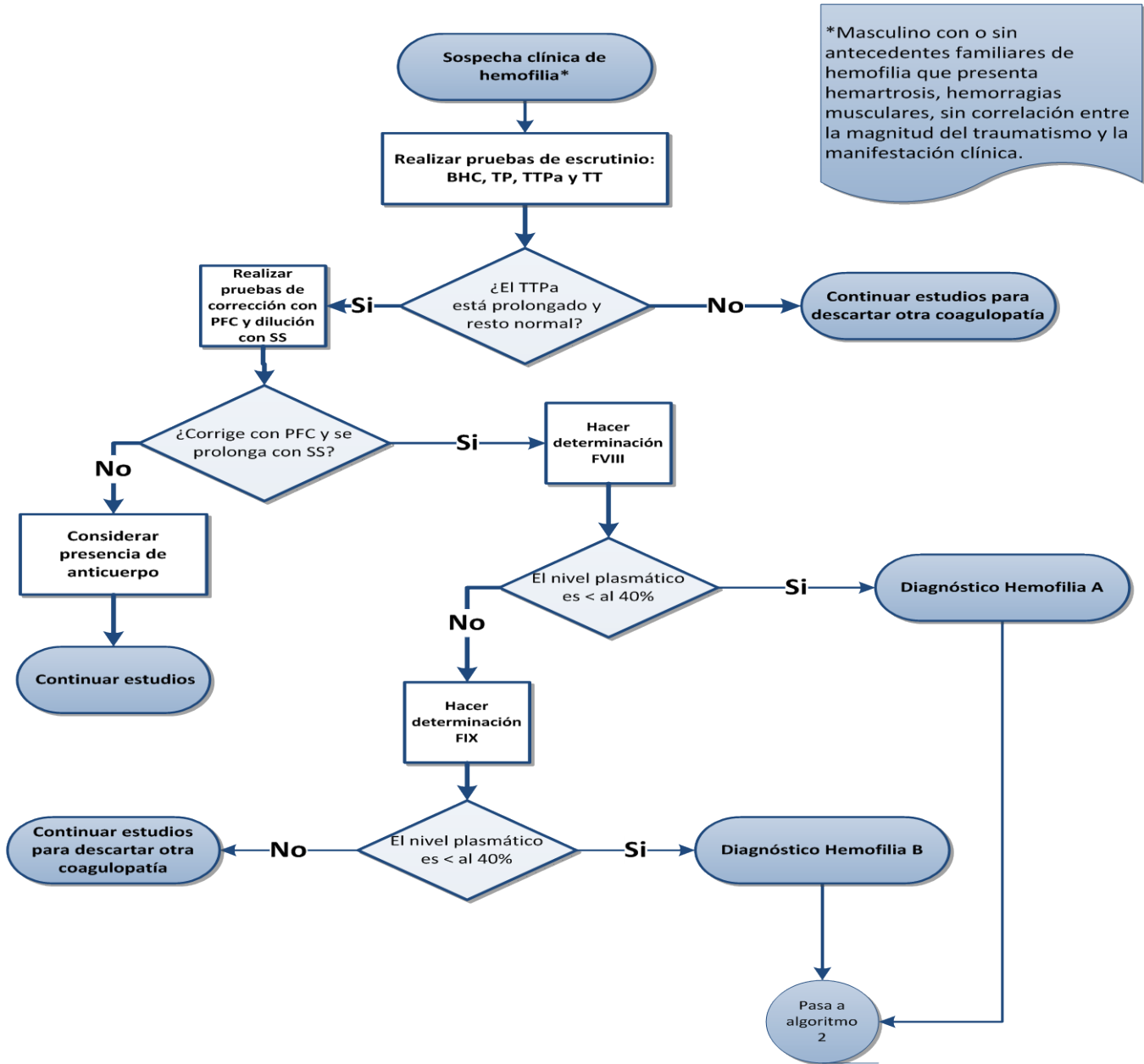
EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La adherencia se define como la participación activa, voluntaria y colaborativa de un paciente, en un curso de conducta mutuamente aceptable para producir un resultado preventivo o terapéutico deseado. No existe estandarización para la medición de la adherencia.	3 NICE <i>Thornburg C, 2017</i>
	En la investigación clínica, la adherencia generalmente se cuantifica por el número de dosis de medicación administrada en comparación con el número de dosis prescritas. En hemofilia, la falta de adherencia al tratamiento profiláctico tiene repercusión en la evolución de las articulaciones y en la calidad de vida del paciente.	3 NICE <i>Thornburg C, 2017</i> <i>Krishnan S, 2015</i>
	Los factores que pueden influir en la adherencia al tratamiento son el: conocimiento de la enfermedad y de la importancia del tratamiento, por parte del paciente. Gravedad de la hemofilia y frecuencia de los síntomas y satisfacción con el tratamiento, que dependerá de: <ul style="list-style-type: none"> ○ Frecuencia de las punciones ○ Cantidad de tiempo que el paciente permanece en el centro de tratamiento ○ Seguimiento cercano mediante llamadas telefónicas. 	3 NICE <i>Wirkop ML, 2016</i>
	Los adolescentes y adultos jóvenes tienen mayor riesgo de no tener adherencia al tratamiento y de abandonar la profilaxis, probablemente por el cambio de responsabilidad de los padres al paciente, y a la transferencia de los cuidados del centro de atención pediátrico al de adultos. Es la etapa cuando toman mayor autonomía sobre su tratamiento.	3 NICE <i>Thornburg C, 2017</i> <i>Schrijvers LH, 2016</i>
	Mientras que en hemofilia el nivel de adherencia va de 44-87 %, en otros padecimientos crónicos este nivel es de 75-90%.	3 NICE <i>Thornburg C, 2017</i> <i>Schrijvers LH, 2016</i>
	El nivel de adherencia se define de acuerdo a las infusiones del CFC no aplicadas: <ul style="list-style-type: none"> • Adherente si pierden <del 15% de las infusiones • Sub adherente cuando es del 15 al 25% • No adherente cuando la pérdida es > del 25%. 	3 NICE <i>Schrijvers LH, 2016</i>

	<p>Se recomienda mejorar la adherencia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Educación a padres y pacientes en el manejo del CFC en domicilio. Los integrantes de la clínica de hemofilia verificarán calidad de infusión, lavado de manos, sí se registra lote del medicamento, caducidad. Así como insistir que el CFC se aplique (y se registre) a la dosis y en el horario indicado. Hospitalizaciones, ausentismo escolar o laboral. • Cada 6 a 12 meses calcular el promedio de hemorragias en meses consecutivos (ABR). • Brindar apoyo, por higiene mental, a padres y pacientes. • Promover una buena relación entre el equipo de salud, paciente y familia. • Estos datos se consignaran en el expediente, en cada visita del paciente. 	<p>C NICE <i>Schrijvers LH, 2016</i></p>
	<p>Es importante aplicar escalas de medición del apego al tratamiento para detectar las barreras que impiden la adherencia, a fin de resolverlas para optimizar los recursos, mejorar los resultados del tratamiento y la calidad de vida del paciente y su familia.</p>	<p>NICE <i>Krishnan S, 2015</i></p>

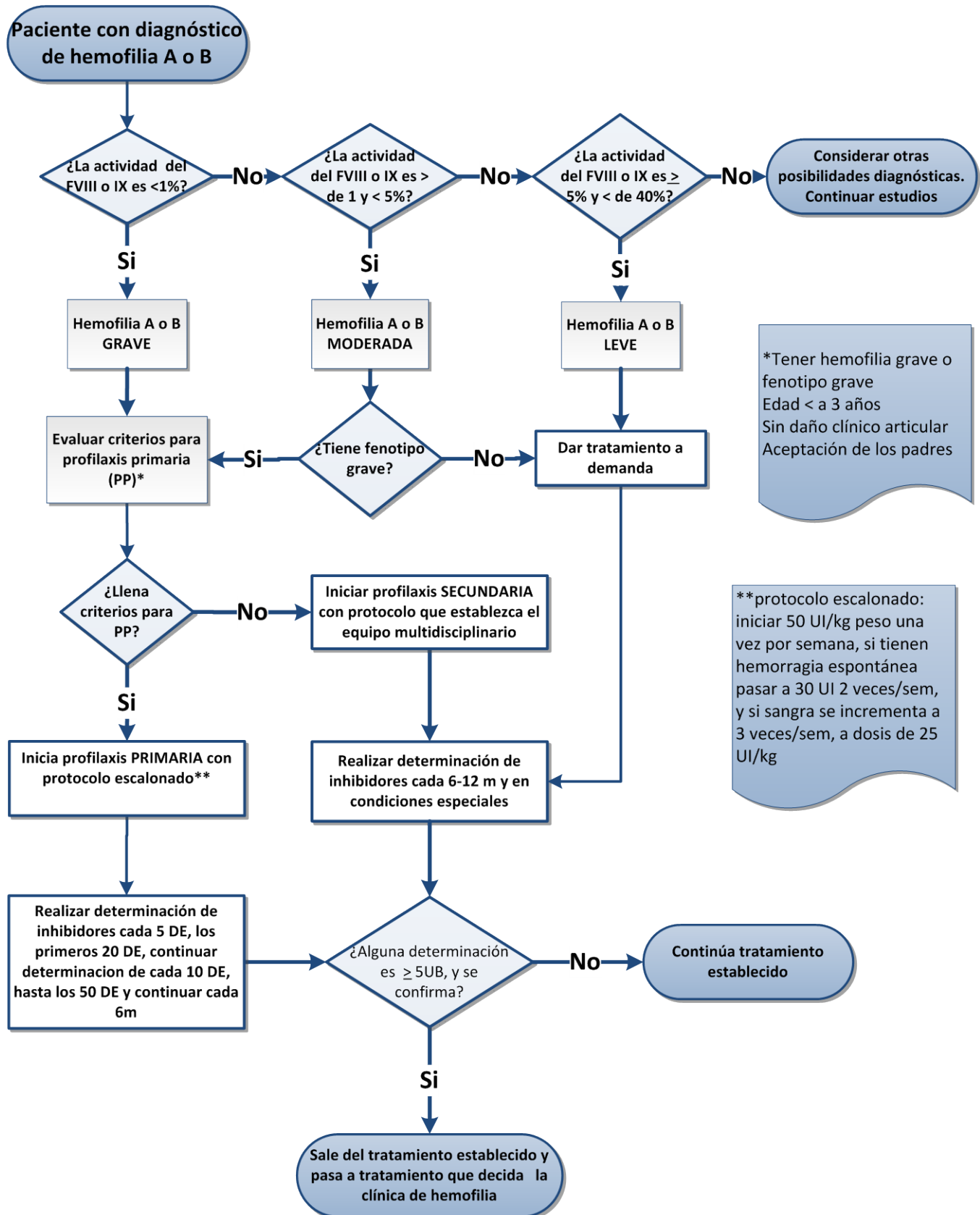
3. ANEXOS

3.1. Algoritmos

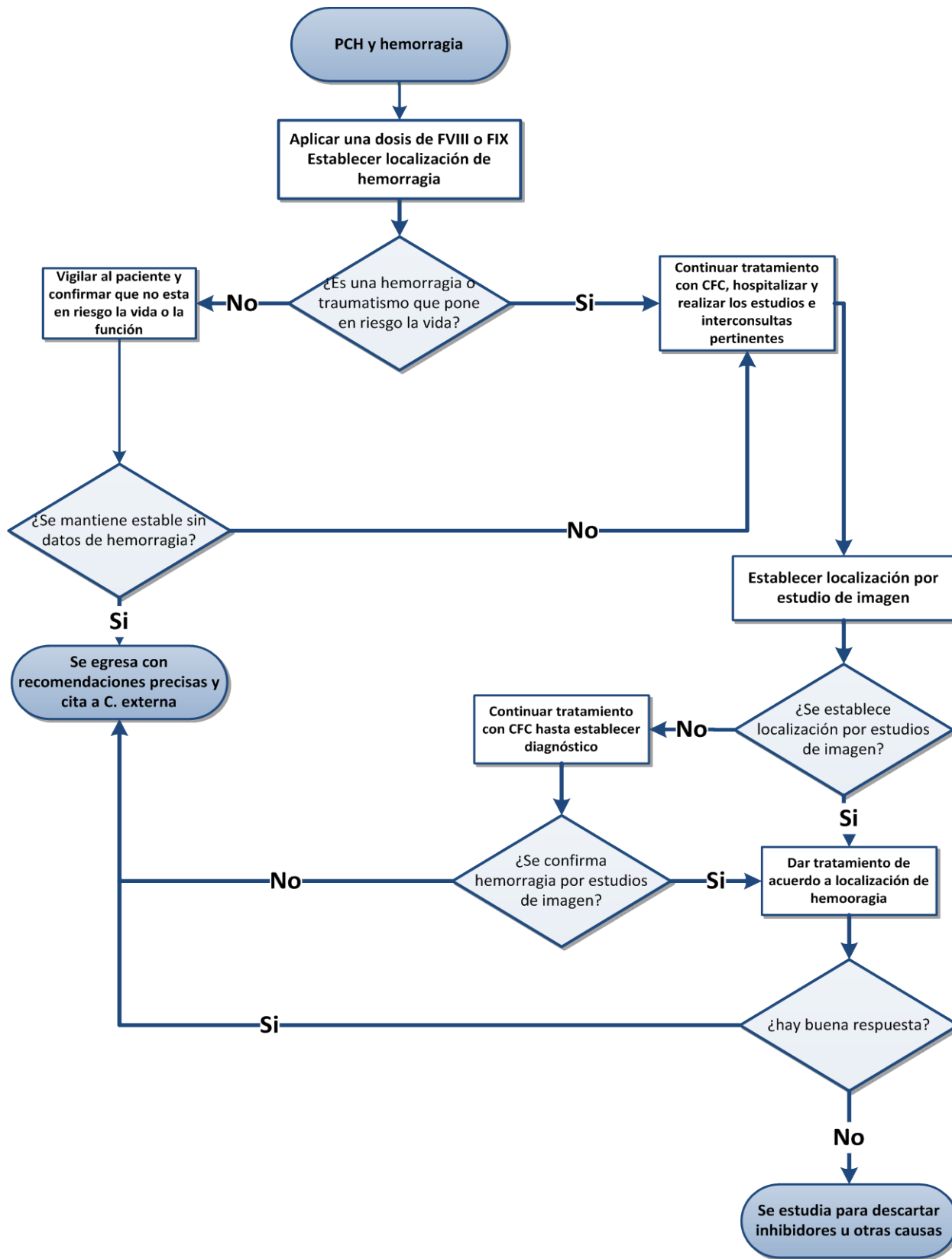
Algoritmo 1. Sospecha Clínica de Hemofilia



Algoritmo 2. Clasificación y seguimiento de hemofilia A y B



Algoritmo 3 Tratamiento de hemorragia aguda



3.2. Cuadros o figuras

Cuadro 1

VALORES NORMALES DE COAGULACIÓN DE ACUERDO A EDAD														
Pruebas de coagulación	Pre-término (30-36 semanas) día 1		Término-día 1 de vida		Día 3 de vida		1 mes a 1 año		1-5 años		6-10 años		11-16 años	
TP	13.0	(10.6–16.2)	15.6	(14.4–16.4)	14.9	(13.5–16.4)	13.1	(11.5–15.3)	13.3	(12.1–14.5)	13.4	(11.7–15.1)	13.8	(12.7–16.1)
INR			1.26	(1.15–1.35)	1.20	(1.05–1.35)	1.00	(0.86–1.22)	1.03	(0.92–1.14)	1.04	(0.87–1.20)	1.08	(0.97–1.30)
TTPa	53.6	(27.5–79.4)	38.7	(34.3–44.8)	36.3	(29.5–42.2)	39.3	(35.1–46.3)	37.7	(33.6–43.8)	37.3	(31.8–43.7)	39.5	(33.9–46.1)
Fibrinógeno (g/l)	2.43	(1.50–3.73)	2.80	(1.92–3.74)	3.30	(2.83–4.01)	2.42	(0.82–3.83)	2.82	(1.62–4.01)	3.04	(1.99–4.09)	3.15	(2.12–4.33)
Tiempo hemorragia (minutos)									6	(2.5–10)	7	(2.5–13)	5	(3–8)
TT	14	(11–17)	12	(10–16)*			17.1	(16.3–17.6)	17.5	(16.5–18.2)	17.1	(16.1–18.5)	16.9	(16.2–17.6)
Factor II (U/mL)	0.45	(0.20–0.77)	0.54	(0.41–0.69)	0.62	(0.50–0.73)	0.90	(0.62–1.03)	0.89	(0.70–1.09)	0.89	(0.67–1.10)	0.90	(0.61–1.07)
Factor V (U/mL)	0.88	(0.41–1.44)	0.81	(0.64–1.03)	1.22	(0.92–1.54)	1.13	(0.94–1.41)	0.97	(0.67–1.27)	0.99	(0.56–1.41)	0.89	(0.67–1.41)
Factor VII (U/mL)	0.67	(0.21–1.13)	0.70	(0.52–0.88)	0.86	(0.67–1.07)	1.28	(0.83–1.60)	1.11	(0.72–1.50)	1.13	(0.70–1.56)	1.18	(0.69–2.00)
Factor VIII (U/mL)	1.11	(0.50–2.13)	1.82	(1.05–3.29)	1.59	(0.83–2.74)	0.94	(0.54–1.45)	1.10	(0.36–1.85)	1.17	(0.52–1.82)	1.20	(0.59–2.00)
FvW (U/mL)*	1.36	(0.78–2.10)	1.53	(0.50–2.87)					0.82	(0.47–1.04)	0.95	(0.44–1.44)	1.00	(0.46–1.53)
Factor IX (U/mL)	0.35	(0.19–0.65)	0.48	(0.35–0.56)	0.72	(0.44–0.97)	0.71	(0.43–1.21)	0.85	(0.44–1.27)	0.96	(0.48–1.45)	1.11	(0.64–2.16)
Factor X (U/mL)	0.41	(0.11–0.71)	0.55	(0.46–0.67)	0.60	(0.46–0.75)	0.95	(0.77–1.22)	0.98	(0.72–1.25)	0.97	(0.68–1.25)	0.91	(0.53–1.22)
Factor XI (U/mL)	0.30	(0.08–0.52)	0.30	(0.07–0.41)	0.57	(0.24–0.79)	0.89	(0.62–1.25)	1.13	(0.65–1.62)	1.13	(0.65–1.62)	1.12	(0.67–1.96)
Factor XII	0.38	(0.10–)	0.58	(0.43–)	0.53	(0.14–)	0.79	(0.20–)	0.85	(0.36–)	0.81	(0.26–)	0.75	(0.14–)

(U/mL)	0.66)	0.80)	0.80)	1.35)	1.35)	1.37)	1.17)
Factor XIIIa (U/mL)*	0.70 (0.32–1.08)	0.79 (0.27–1.31)			1.08 (0.72–1.43)	1.09 (0.65–1.51)	0.99 (0.57–1.40)
Factor XIIIIs (U/mL)*	0.81 (0.35–1.27)	0.76 (0.30–1.22)			1.13 (0.69–1.56)	1.16 (0.77–1.54)	1.02 (0.60–1.43)

Cuadro 1-Valores de coagulación de referencia

TP=tiempo de protrombina, INR=índice de normalización, TTPa=tiempo de tromboplastina parcial activado, TT=tiempo de trombina

Tomada de Harriet Lane Handbook, ed. 25, página 462

Cuadro 2. Clasificación de la gravedad de la hemofilia A y B

CLASIFICACIÓN	ACTIVIDAD DEL FACTOR VIII O IX	PRESENTACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES HEMORRÁGICAS
Grave	<1% (0.01 UI/mL)	Espontáneas principalmente en músculos y articulaciones
Moderada	1-<5% (0.-<0.05 UI/mL)	Ocasionalmente espontáneas, más asociadas a traumatismos
Leve	>5-40% (0.05–0.040 UI/mL)	Solo asociadas a traumatismos o procedimientos invasivos

Srivastava A, 2013

Cuadro 3. Recomendaciones**RECOMENDACIONES PARA TRATAR LAS VENAS**

Evitar pliegues y vasos del cuello o profundos

Usar agujas tipo mariposa calibre 23g o 25g.

Nunca cortar una vena, evitar venodisección, excepto en caso de emergencia

Después de punción venosa, aplicar presión 5 minutos

Evitar el uso de dispositivos de acceso venoso, siempre que sea posible, aunque puede ser necesario en algunos niños

Srivastava A, 2013, Bertamino M 2017

Cuadro 4. 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
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	Determinar inhibidores: Antes de iniciar tratamiento (al diagnóstico) Cada 5 días exposición (DE) hasta los 20 DE Cada 10 DE a partir del día 21 al 50 A partir de 50 DE 2 veces al año hasta 150 DE Continuar con: Determinación cuando la condición clínica lo indique Antes de cirugía y después de las 4 semanas de realizada En todo paciente que reciba tratamiento intensivo por más de 5 días dentro de las 4 semanas de la última infusión 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
Actividad física	Interrogar sobre actividad física y hacer recomendaciones
Tabaquismo y/o consumo de alcohol	Interrogar sobre consumo de tabaco, sí lo requiere enviar a clínica de tabaquismo. Investigar consumo de alcohol.

Srivastava A, 2013, De Moerloose P, 2012.

Cuadro 5. Recomendaciones para el uso de desmopresina**RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE DESMOPRESINA (DDAVP) POR VÍA PARENTERAL (IV O SC)**

0.3 ug/kg de peso, máximo 20 ug en personas con peso < de 70k , y de 40ug en personas con peso>70k

En 50 ml de solución salina 0.9%

Administrarse 30 a 60 minutos antes del procedimiento

Administrarse cada 24 horas por no más de 2 a 3 días por el riesgo de taquifilaxis

Está contraindicada en menores de 2 años de edad

Srivastava A, 2013

Cuadro 6. Definiciones de los diferentes tipos de tratamiento

TRATAMIENTO	DEFINICIÓN
Episódico o tratamiento a demanda	Tratamiento que se aplica al momento de presentarse una hemorragia
Profilaxis continua: se considera al intento de que el paciente reciba el tratamiento las 52 semanas del año o cuando menos un mínimo de 45 semanas (85%). Dependiendo de las circunstancias se divide en primaria, secundaria y terciaria.	
Profilaxis primaria	Tratamiento continuo, regular que se inicia en la ausencia clínica de daño articular, antes de una segunda hemartrosis en una articulación grande y en los primeros 3 años de edad.
Profilaxis Secundaria	Tratamiento continuo, regular que inicia después de 2 o más hemorragias en grandes articulaciones, pero antes de daño articular evidente por examen físico y estudios de imagen.
Profilaxis Terciaria	Tratamiento continuo, regular que se inició después de establecerse el daño articular documentado por evaluación física y estudios de imagen
Profilaxis Intermitente: Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias, por periodos cortos que no exceden 45 semanas en un año.	
Se consideran grandes articulaciones a los tobillos, rodillas, cadera, codos y hombros.	

Srivastava A, 2013

Cuadro 7 Protocolo profilaxis primaria de frecuencia escalonada para hemofilia A

TRATAMIENTO		DEFINICIÓN
Episódico o tratamiento a demanda		Tratamiento que se aplica al momento de presentarse una hemorragia
<p>Profilaxis continua: se considera al intento de que el paciente reciba el tratamiento las 52 semanas del año o cuando menos un mínimo de 45 semanas (85%). Dependiendo de las circunstancias se divide en primaria, secundaria y terciaria.</p>		
Profilaxis primaria		Tratamiento continuo, regular que se inicia en la ausencia clínica de daño articular, antes de una segunda hemartrosis en una articulación grande y en los primeros 3 años de edad.
Profilaxis Secundaria		Tratamiento continuo, regular que inicia después de 2 o más hemorragias en grandes articulaciones, pero antes de daño articular evidente por examen físico y estudios de imagen.
Profilaxis Terciaria		Tratamiento continuo, regular que se inició después de establecerse el daño articular documentado por evaluación física y estudios de imagen
<p>Profilaxis Intermitente: Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias, por periodos cortos que no exceden 45 semanas en un año.</p>		
Se consideran grandes articulaciones a los tobillos, rodillas, cadera, codos y hombros.		
PASOS	DOSIS FVIII	CRITERIOS PARA ESCALAR AL SIGUIENTE PASO
Primero	50 UI/kg, una vez/semana	Pasar a la siguiente etapa si presenta hemorragia espontánea en una articulación grande, o hematoma muscular que provoque pérdida de la función.
Segundo	30 UI/kg 2 veces/semana	Igual a la anterior
Tercero	25 UI/kg 3 veces por semana o días alternos	Igual a la anterior
Continuar con:		Incremento de 5UI/kg por dosis si presenta cualquiera de los eventos señalados arriba, considerar siempre que sean espontáneos.
Una vez que al paciente se escala continuará en este régimen hasta que escale al siguiente (no bajarlo de dosis ni de frecuencia).		

Modificado *Feldman BM, 2018*

Cuadro 8. Dosis de Factores VIII y IX según localización hemorragia.

Tipo de Hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Dosis (Nivel deseado)	Duración (días)	Dosis (Nivel deseado)	Duración (días)
Articular	20-30 UI/Kg (40-60%)	1- 2 ó más si la respuesta es inadecuada	40-60 UI/Kg (40-60%)	1-2, o más si la respuesta es inadecuada
Muscular (excepto iliopsoas)	20-30 UI/Kg (40-60%)	2- 3, o más si la respuesta es inadecuada	40-60 UI/Kg (40-60%)	2-3, ó más si la respuesta es inadecuada
Iliopsoas	40-50 UI/Kg (80-100%)	1-2	60-80 UI/Kg (60-80%)	1-2
	15-30 UI/Kg (30-60%)	3 días hasta reabsorción por estudios de gabinete y como profilaxis secundaria durante fisioterapia	30-60 UI/Kg (30-60%)	3-5, ó más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC	40-50 UI/kg (80-100%)	1-7	60-80 UI/kg (60-80%)	1-7
	25 UI/kg (50%)	8-21 y continuar con profilaxis	50 UI/kg (50%)	8-21 y continuar profilaxis
Cuello y garganta	40-50 UI/kg (80-100%)	1-7	60-80 UI/kg (60-80%)	1-7
	25 UI/kg (50%)	8-14	30 UI/kg (30%)	8-14
Gastrointestinal	40-50 UI/kg (80-100%)	1-6	60-80 UI/kg (60-80%)	1-6
	25 UI/kg (50%)	7-14	30 UI/kg (30%)	7-14
Renal	25 UI/kg (50%)	3-5	40 UI/kg (40%)	3-5
Herida	25 UI/kg (50%)	5-7	40 UI/kg (40%)	5-7
Hemorragia en mucosas	25 UI/kg (50%)	5-7	40 UI/kg (40%)	5-7
Cirugía (mayor) o procedimiento invasivo	40-50 UI/kg (80-100%)	1-3	60-80 UI/Kg (60-80%)	1-3
	30-40UI/kg (60%-80%)	4-6		
	20-30 U/Kg (40%-60%)	7-14		

Srivastava A, 2013

Cuadro 9.

Evaluación de la respuesta hemostática de acuerdo al <i>Scientific and Standardization Committee of the International Society on Trombosis and Haemostasis (SSC-ISTH)</i>	
Excelente	Pérdida sanguínea, al igual que en un individuo sin hemofilia, no debe ser mayor del 10%.
	No requieren dosis extras (no planeadas) de factores de coagulación FVIII/FIX o agentes puente
	Los requerimientos transfusionales de componentes sanguíneos son similares a las personas sin hemofilia
Buena	Las pérdidas sanguíneas trans y post-quirúrgicas están ligeramente incrementadas en relación a lo esperado en una persona sin hemofilia (entre un 10-25 %), pero la diferencia la juzgarán el cirujano y el anestesiólogo
	No se requieren dosis extras (no planeadas) de factores de coagulación FVIII/FIX o de agentes puente
	Los requerimientos transfusionales de componentes sanguíneos son similares a las personas sin hemofilia
Regular	Las pérdidas sanguíneas trans y post-quirúrgicas están incrementadas a más de lo esperado (25-50%) que en un paciente sin hemofilia
	Se requieren dosis extra (no planeadas) FVIII/FIX o agentes puente
	Incrementa el consumo de componentes sanguíneos, al doble de lo esperado para el tipo de cirugía
Mala	Incremento significativo de pérdida sanguínea, intra o post-quirúrgica, sobre lo esperado para un paciente sin hemofilia (>50%), requiere intervención y no se explica por la cirugía ni otra cosa fuera de la hemofilia
	Presenta hipotensión, requiere traslado a cuidados intensivos por la hemorragia
	Incrementa sustancialmente el consumo de componentes sanguíneos > 2 veces, que lo esperado para el tipo de cirugía
La pérdida sanguínea estimada durante la cirugía. Los datos de los niveles de hemoglobina (Hb) pre y post-quirúrgicos, así como el número de unidades de concentrados eritrocitarios (CE) transfundidos pueden ser de ayuda para estimar la pérdida de sangre en la intervención	
Es necesario dar seguimiento a la hemostasia quirúrgica por parte de cirugía y anestesiología, cuando menos hasta 72h después de la cirugía	

Blanchette VS, 2014

Cuadro 10. Comparación de estudios de imagen disponibles para seguimiento articular

Modalidad	Característica	Ventajas	Desventajas	Retos futuros
Radiografía simple	Básica	Técnica sencilla, no costosa, disponible globalmente, seguimiento para cambios osteocartilaginosos	Información sobre tejidos blandos limitada e incapacidad para detectar cambios tempranos, riesgo de radiación	Ninguno
Ultrasonido	Potencial reemplazo para RM	Menos costoso que RM, disponible globalmente, no se requiere sedación, da información excelente sobre los tejidos blandos	Es dependiente de la capacidad del operador, limitado a la ventana central que evalúa la región intra-articular	Correlación con el color Doppler, en 2D se puede cuantificar la hemosiderina
Resonancia magnética	Estándar de oro	Excelente resolución, seguimiento para detectar cambios mínimos y tempranos, tanto para tejidos blandos como osteocartilaginosos	Costosa, se requiere sedación en niños pequeños, larga duración para el SCAN y poco acceso	Reducir el tiempo del SCAN, nuevas secuencias para traducciones clínicas

Keshava NS, 2015

Cuadro 11. Escala de Pettersson

Tipo de Cambio	Hallazgos	Puntuación
Osteoporosis	Ausente	0
	Presente	1
Ensanchamiento epifisiario	Ausente	0
	Presente	1
Superficie subcondral irregular	Ausente	0
	Parcial	1
	Total	2
Estrechamiento del espacio articular	Ausente	0
	Espacio articular >1mm	1
	Espacio articular <1	2
Formación de quistes subcondral	Ausente	0
	1 Quiste	1
	>1 Quiste	2
Erosión de márgenes articulares	Ausente	0
	Presente	1
Incongruencia de los extremos óseos que articulan	Ausente	0
	Poca	1
	Pronunciada	2
Deformidad articular (Angulación y/o	Ausente	0
	Poca	1

desplazamiento entre huesos que articulan)	Pronunciada	2
Posible puntuación de la escala		0-13

Poonnoose PM, 2015

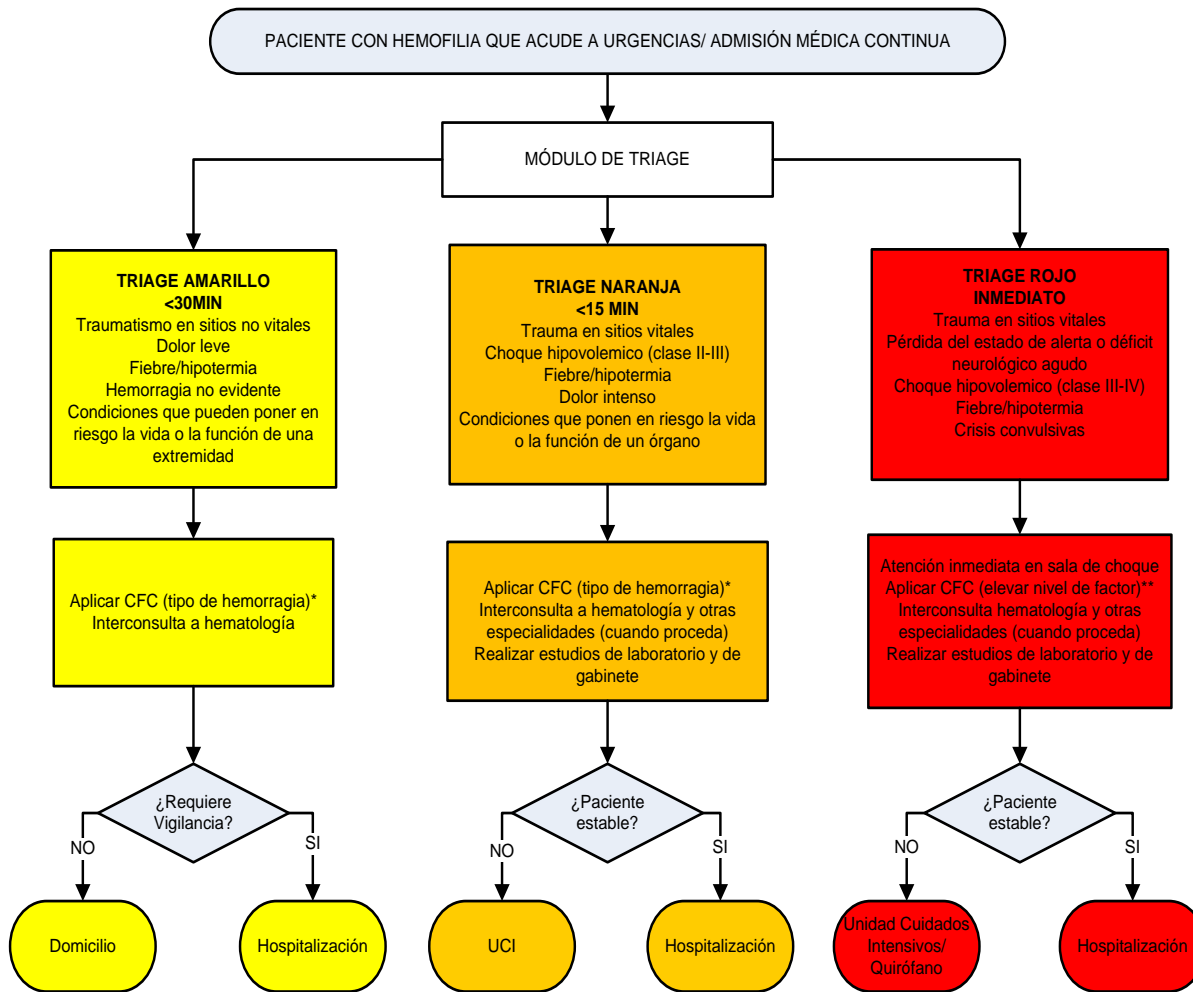
Cuadro 12. Tratamiento del dolor según la causa

Es común que estos pacientes sufran dolor agudo y crónico. Para poder aplicar el tratamiento correspondiente, es fundamental hacer una evaluación correcta de la causa del dolor:

Causa	Recomendaciones
Provocado por una hemorragia articular o muscular	Administrar concentrados de factor de coagulación tan pronto como sea posible para detener la hemorragia.
	Colocar paquetes fríos y/o inmovilizar la zona, colocar entablillados y recurrir al uso de muletas.
	Frecuentemente es necesario recurrir a otros medicamentos para controlar el dolor
Provocado por artropatía hemofílica crónica:	El tratamiento incluye un entrenamiento funcional, adaptaciones y una correcta analgesia
	Los inhibidores COX-2 cumplen una función importante en estos casos
	Debe evitarse el uso de otros anti-inflamatorios no esteroides (AINE).
	Si el dolor resulta incapacitante, puede recurrirse a la cirugía ortopédica.
Post-operatorio	Los pacientes que presenten dolor persistente, deben derivarse a clínica del dolor
	Se evitarán inyecciones analgésicas intramusculares
	Tratar en conjunto con el anestesiólogo
Provocado por acceso venoso	Cuando el dolor empieza a ceder, continuar paracetamol
	Por lo general, no se indica ningún medicamento
	En algunos niños puede ayudar la aplicación de spray o crema anestésica local en la zona del acceso venoso

Young G, 2014

Figura 1. TRIAGE de primer contacto en hospitales de segundo y tercer nivel



Nota:
 Aplicar CFC (tipo y gravedad de hemorragia, y localización)*: Ver cuadros I-IV
 Aplicar CFC (elevar nivel de factor)**: Hemofilia A elevar actividad del FVIII a 100%.
 Hemofilia B, elevar actividad del FIX a 80%.
 Es recomendable verificar si recibió dosis de CFC en su domicilio y si esta fue correcta.

Figura 3. Puntuación salud clínica articular *Hemophilia Joint Health Score (HJHS)* versión 2.1

Puntuación de salud articular en hemofilia 2.1 – Hoja resumen de puntuación

	Codo izquierdo	Codo derecho	Rodilla izquierda	Rodilla derecha	Tobillo izquierdo	Tobillo derecho
Inflamación	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Duración (inflamación)	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Atrofia muscular	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Crepitantes en el movimiento	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Pérdida de flexión	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Pérdida de extensión	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Dolor articular	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Fuerza	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Total de articulaciones						

Suma del total de articulaciones

NE = No evaluable

Puntuación de la marcha global

+

(NE incluido en los ítems de la marcha)

Puntuación HJHS total

■

Inflamación

- 0 = Sin inflamación
- 1 = Leve
- 2 = Moderada
- 3 = Intensa

Crepitantes en el movimiento

- 0 = Ninguna
- 1 = Leve
- 2 = Intensa

Duración

- 0 = Sin inflamación
o < 6 meses
- 1 = \geq 6 meses

Pérdida de flexión

- Lado contralateral:**
- 0 = < 5 grados
 - 1 = Pérdida de 5 a 10°
 - 2 = Pérdida de 11 a 20°
 - 3 = Pérdida de > 20°

Tablas normativas:

- 0 = Dentro del rango
- 1 = Pérdida de 1 a 4°
- 2 = Pérdida de 5 a 10°
- 3 = Pérdida de > 10°

Atrofia muscular

- 0 = Ninguna
- 1 = Leve
- 2 = Severa

Pérdida de extensión (desde hiperextensión)

- Lado contralateral:**
- 0 = < 5 grados
 - 1 = Pérdida de 5 a 10°
 - 2 = Pérdida de 11 a 20°
 - 3 = Pérdida de > 20°

Tablas normativas:

- 0 = Dentro del rango
- 1 = Pérdida de 1 a 4°
- 2 = Pérdida de 5 a 10°
- 3 = Pérdida de > 10°

Dolor articular

- 0 = Sin dolor en el rango de movimiento activo
- 1 = Sin dolor en el rango de movimiento activo; solamente dolor en la presión suave o en la palpación
- 2 = Dolor en el rango de movimiento activo

Fuerza (usando la escala de Daniels & Worthingham)

Dentro del rango de movimiento disponible

- 0 = Mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia máxima (gr. 5).
 - 1 = Mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia moderada (pero cede cuando hay una resistencia máxima) (gr. 4).
 - 2 = Mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia mínima (gr. 3+), o mantiene la posición de la prueba contra la gravedad (gr. 3).
 - 3 = Capaz de completar parcialmente el rango de movimiento contra la gravedad (gr. 3-/2+), o capaz de moverla a través del rango de movimiento con gravedad eliminada (gr. 2), o a través de gravedad parcial el rango de movimiento eliminada (gr. 2-).
 - 4 = Indicios (gr. 1) o sin contracción muscular (gr. 0).
- NE = No evaluable.

Marcha global (caminar, escaleras, correr, salto sobre una pierna)

- 0 = todas las habilidades se encuentran en los límites normales.
 - 1 = una habilidad no está dentro de los límites normales.
 - 2 = dos habilidades no están dentro de los límites normales.
 - 3 = tres habilidades no están dentro de los límites normales.
 - 4 = ninguna habilidad está dentro de los límites normales.
- NE = No evaluable.

3.3. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **hemofilia hereditaria** del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud**:

CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA A	PRESENTACIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
010.000.423 9.00	Factor Antihemofílico Humano 250 UI. Derivado plasmático.	De acuerdo a recomendaciones de esta GPC.	Envase con liofilizado y frasco ampula con diluyente y equipo para administración.	Riesgo desarrollar anticuerpos (inhibidores) contra el FVIII. Reacciones alérgica. Administrar dosis altas, a pacientes con grupo sanguíneo A, B, o AB, puede producir hemólisis. Riesgo en el Embarazo C	Ninguna conocida hasta el momento.	Hipersensibilidad al fármaco. No utilizar jeringa de vidrio para su administración.
010.000.525 2.00	Factor VIII Recombinante 250 UI. Producido por tecnología de ADN en riñón de hámster recién nacido.	De acuerdo a recomendaciones de esta GPC.	Envase con un frasco ampula con liofilizado, jeringa con 2.5 ml de diluyente y equipo para administración	Riesgo desarrollar anticuerpos (inhibidores) contra el FVIII. Cefalea, fiebre, rara vez reacciones alérgicas graves. Riesgo en el Embarazo C.	Ninguna conocida hasta el momento	Intolerancia conocida a los componentes de la fórmula. Hipersensibilidad a las proteínas de ratón o hámster.
010.000.525 3.00	Factor VIII recombinante 500 UI. Producido por tecnología de ADN en riñón de hámster recién nacido.					
010.000.585 0.00	Factor VIII recombinante 250 UI. Producido por tecnología de ADN en ovario de hámster chino.	De acuerdo a recomendaciones de esta GPC.	Envase con un frasco ampula con liofilizado, y 1 vial con 2 ml de diluyente.	Riesgo desarrollar anticuerpos (inhibidores) contra el FVIII. Cefalea, fiebre, rara vez reacciones alérgicas graves. Riesgo en el Embarazo C.	Ninguna conocida hasta el momento	Hipersensibilidad a las proteínas de ratón o hámster.
010.000.585 1.00	Factor VIII recombinante 500 UI. Producido por tecnología de ADN en ovario de hámster					

	chino.					
010.000.576 0.00	FVIII producido por tecnología ADN recombinante en ovario de hámster chino, con el dominio B suprimido. Cada ampula contiene moroctocog alfa 250 UI	De acuerdo a recomendaciones de esta GPC.	Envase con un frasco ampula y jeringa pre llenada con 4 ml de diluyente	Riesgo desarrollar anticuerpos (inhibidores) contra el FVIII. Cefalea, fiebre, rara vez reacciones alérgicas graves. Riesgo en el Embarazo C.	Ninguna conocida hasta el momento	Hipersensibilidad a las proteínas de ratón o hámster
010.000.576 1.00	FVIII producido por tecnología ADN recombinante en ovario de hámster chino, con el dominio B suprimido. Cada ampula contiene moroctocog alfa 500 UI		Envase con un frasco ampula y jeringa pre llenada con 4 ml de diluyente			
010.000.601 4.00	FVIII producido por tecnología ADN recombinante en ovario de hámster chino, con el dominio B suprimido. Cada ampula contiene moroctocog alfa 1000 UI					
010.000.606 1.00	FVIII ADN recombinante en ovario de hámster chino, con el dominio B truncado. Cada ampula contiene turoctocg alfa 250 UI	De acuerdo a recomendaciones de esta GPC	Envase con un frasco ampula y jeringa pre cargada con 4 ml de diluyente	Riesgo desarrollar anticuerpos (inhibidores) contra el FVIII. Cefalea, fiebre, rara vez reacciones alérgicas graves. Riesgo en el Embarazo C	Ninguna conocida hasta el momento	Hipersensibilidad a las proteínas de ratón o hámster
010.000.606 2.00	FVIII ADN recombinante en ovario de hámster chino, con el dominio B truncado. Cada ampula contiene turoctocg alfa 500 UI					
010.000.606	FVIII ADN					

3.00	recombinante en ovario de hámster chino, con el dominio B truncado. Contiene turoctocg alfa 1000 UI					
010.000.523 8.00	Factor IX 400 a 600 UI. Derivado de plasma humano.	De acuerdo a recomendaciones de esta GPC.	Cada frasco ampula con liofilizado y envase con diluyente.	Riesgo desarrollar anticuerpos (inhibidores) contra el FIX. Tromboembolia, hemólisis intravascular en paciente con tipo sanguíneo A, B o AB. Fiebre, rubor, cefalea, hormigueo. Riesgo de reacciones alérgicas graves. Riesgo en el Embarazo C.	Ninguna conocida hasta el momento	Hipersensibilidad al fármaco. Hepatopatía, coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis.
010.000.534 3.00	Factor IX 500 UI recombinante. Producido por tecnología de ADN en ovario de hámster chino.	De acuerdo a recomendaciones de esta GPC.	Envase con frasco ampula con liofilizado y frasco con diluyente	Riesgo desarrollar anticuerpos (inhibidores) contra el FIX. Tromboembolia, fiebre, rubor, cefalea, hormigueo. Riesgo de reacciones alérgicas graves. Riesgo en el Embarazo C.	Ninguna conocida hasta el momento	Hipersensibilidad al fármaco y/o a las proteínas de ratón o hámster
010.000.534 3.01			Envase con frasco ampula con liofilizado, jeringa con 5 ml de diluyente, un equipo de infusión y adaptador.			
010.000.534 4.00	Factor IX 1000 UI. Recombinante, producido por tecnología de ADN en ovario de hámster chino.	De acuerdo a recomendaciones de esta GPC.	Envase con frasco ampula con liofilizado y frasco con diluyente.	Riesgo desarrollar anticuerpos (inhibidores) contra el FIX. Tromboembolia, fiebre, rubor, cefalea, hormigueo. Riesgo de reacciones alérgicas graves. Riesgo en el Embarazo C.	Ninguna conocida hasta el momento	Hipersensibilidad al fármaco y/o a las proteínas de ratón o hámster
010.000.534 4.01			Envase con frasco ampula con liofilizado, jeringa con 5 ml de diluyente, un equipo de infusión y adaptador.			
010.000.423	Cada frasco ampula	De acuerdo a	Envase con un	Mareo, náusea, diarrea,	Su uso con	Hipersensibilidad

7.00	contiene: Ácido aminocaproico 5 g.	recomendaciones de esta GPC.	frasco ampola con 20 ml.	malestar, cefalea, hipotensión, bradicardia, arritmias, tinitus, obstrucción nasal, lagrimeo, eritema, trombosis generalizada. Riesgo en el Embarazo C.	estrógenos y anticonceptivos eleva riesgo de trombosis. Emplearlo, para tratar hemorragia subaracnoidea, junto a otros antifibrinolíticos, eleva riesgo de hidrocefalia e isquemia cerebral.	al fármaco y coagulación intravascular activa. No utilizar vía intravenosa cuando se aplica CCPa ni en hematuria
010.000.516 9.00	Cada ampolleta contiene: acetato de desmopresina 15g.	De acuerdo a recomendaciones de esta GPC.	Solución inyectable Envase con 5 ampolletas con un ml.	Dolor abdominal, náusea, rubor facial durante la administración, palidez y cefalea. Retención de líquidos, aumento osmolaridad de la orina. Riesgo en el Embarazo B.	Carbamazepina, clorpropamida y antiinflamatorios no esteroideos elevan su efecto antidiurético.	Hipersensibilidad al fármaco. Niños < de 2 años. Enfermedad de von Willebrand 2B, enfermedad coronaria e hipertensión

3.4. Listado de Recursos

3.4.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Hereditaria en ≤ de 16 Años**. Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de guías de práctica clínica y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **inglés y español de búsqueda**>
- Documentos publicados los últimos **10 años***
- Documentos enfocados **a hemofilia hereditaria, A y B**.
- Documentos enfocados a humanos

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma, diferente al español o inglés.

*Periodo recomendado de búsqueda para GPC de nueva creación, en caso de ser escasa o nula la información, extender la búsqueda a 5 años previos. Cuando la GPC es de actualización, la búsqueda se realiza a partir de la fecha de cierre del protocolo de búsqueda de la GPC.

3.4.2. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando los términos MeSh **hemophilia A**, **hemophilia B**, considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 1492 resultados, de los cuales se utilizaron **76** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] AND ("2013/08/04"[PDat] : "2018/08/02"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))"	729

En GPC de nueva creación con escasa o nula información, extender la búsqueda retrospectiva a 5 años e indicar cuántos resultados se obtuvieron y de éstos, cuántos se utilizaron. En GPC de actualización con escasa o nula información, realizar la siguiente búsqueda.

BÚSQUEDA	RESULTADO
QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] AND ("2013/08/04"[PDat] : "2018/08/02"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))".	1492

Además se realizó la búsqueda de GPCs en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB**	ESTRATEGIA DE BÚSQUDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	hemophilia	0	0
NGC	hemophilia	0	0
NICE	hemophilia	0	0
SIGN	hemophilia	0	0
GUÍAS ALUD	Hemofilia	0	0
GUÍAS AUGE (Ministerio Salud Chile)	Hemofilia	1	0
Australian Government. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines portal	hemophilia	1	0
NHS Evidence	hemophilia	0	0
CMA INFOBASE	hemophilia	0	0
TOTAL		2	0

**Realizar la búsqueda en sitios web de GPC con temáticas específicas (SOGC y RCOG en ginecología; AAN en neurología; NCCN en oncología, entre otros)

3.4.3. Búsqueda de Revisiones Sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed con los términos MeSh **hemophilia A or hemophilia B** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **41** resultados, de los cuales se utilizaron **5** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUDA	RESULTADO
QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] AND (systematic[sb] AND "2008/08/05"[Pdat] : "2018/08/02"[Pdat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	41

Además, se buscaron revisiones sistemáticas en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA <ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA>	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
COCHRANE LIBRARY		1	1
NHS EVIDENCE			
TOTAL		1	1

3.4.4. Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales***

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el los términos MeSh **hemophilia A or hemophilia B**. Se obtuvieron **202** resultados, de los cuales se utilizaron 5 documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp]) AND "2008/08/05"[PDat] : "2018/08/02"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	202

Cuando la información obtenida previamente no sea suficiente para dar respuesta a todas las preguntas de la guía, se llevará a cabo la búsqueda en PubMed de estudios observacionales (cohortes, casos y controles, serie de casos y reporte de casos) y se presentará el Query translation de PubMed correspondiente.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] AND (Observational Study[ptyp] AND "2008/08/05"[PDat] : "2018/08/02"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	31 (4)

Para el desarrollo y sustento de la información utilizada en los apartados de introducción y justificación se realizaron una serie de búsquedas en los sitios Web del área clínica que se presentan a continuación:

SITIOS WEB	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
www.hemofilia.org.mx	1
www.wfh.org	1

***Sólo en caso de temas con poca información publicada, en las que GPC y RS no son suficientes para desarrollar satisfactoriamente la GPC.

En resumen, en el desarrollo de este protocolo de búsqueda se obtuvieron un total de **1495**, de los cuales se utilizaron **79** en la integración de esta GPC.

3.4.5. Escalas de Gradación

Niveles de evidencia para estudios de 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 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-contróles, 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-contróles 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.

3.5. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):	Hemofilia A y B		Calificación de las recomendaciones
CIE-9-MC / CIE-10	D66 Deficiencia hereditaria del factor VIII D67 Defic		
Código del CMGPC:	GPC-IMSS-141-18		
TÍTULO DE LA GPC			Calificación de las recomendaciones
Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Hereditaria en ≤ de 16 Años			
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
hombres ≤16 años con hemofilia A o B hereditaria	Médicos especialistas en Hematología Pediátrica y de Adultos, especialistas en ortopedia, medicina Física y rehabilitación, urgencias, personal de laboratorio clínico, trabajo social, enfermería, odontología, psicología, estudiantes y residentes afines.	2 y 3 nivel	
DIAGNÓSTICO			
Para evaluar la actividad normal de los factores de coagulación en el RN se apega a las tablas de normalidad por edad, en especial en la hemofilia B. y repite niveles de factores de coagulación a los 6 a 12 meses de edad. Cuadro 1			
Cuando se sospecha hemofilia es indispensable realizar las pruebas de tamizajes: Biometría Hemática Completa (BHC) Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) Tiempo de Protrombina (TP) Tiempo de Trombina (TT). Si solo esta prolongado hacer determinación del FVIII y FIX			
Realiza el diagnóstico de hemofilia, A o B, y clasifica la gravedad, de acuerdo al nivel plasmático de actividad del FVIII o IX en: Grave- < 1%, Moderado-1 a <5% y Leve- ≥ 5 a 40 % Cuadro 2			
TRATAMIENTO			
Se recomienda tratar las venas con cuidado. De preferencia utiliza las venas del dorso de la mano. Ver cuadro 3			
Al paciente con hemofilia hereditaria lo trata con CFC derivados de plasma tratados con doble proceso de inactivación viral o CFC recombinantes.			
Clasifica la modalidad de tratamiento de acuerdo a las definiciones de la FMH. Cuadro 6			
Le inicia Profilaxis Primaria (PP) al paciente con hemofilia grave en las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> Después del primer evento hemorrágico articular (codos, rodillas, tobillos, cadera, hombros) o en presencia de un hematoma muscular considerable. Antes de los 3 años de edad. Antes del daño articular clínico 			
Al paciente pediátrico iniciar profilaxis primaria con el esquema canadiense con vigilancia estrecha de parte del equipo multidisciplinario y con muy buena comunicación médico paciente para ajustar dosis tan pronto sea necesario. Cuadro 7			
Les solicita a padres y paciente que lleven un registro del número de aplicaciones del CFC, eventos hemorrágicos, localización, entre otros y lo consigna en el expediente cada vez que el paciente acuda a valoración. Ver figura 2			
Aplica terapia con CFC y si el niño ha tenido traumatismo o hemorragia en cabeza, cuello, ojos, cavidad oral, nasal. Cefalea aguda, inusual o de reciente aparición. Dolor intenso e inflamación en cualquier sitio. Heridas abiertas que requieren sutura. Antecedente de accidente o traumatismo. Cualquier procedimiento invasivo (gasometrías, cirugías, biopsia). Hemorragia gastrointestinal. Fracturas, luxación, esguinces. Ver cuadro 8			

Recomienda y lo consigna en el expediente que el niño tenga un control regular con el servicio de odontología a partir de la aparición del primer diente, y a partir de los dos años de edad, lo enviará cada 2 años a la consulta preventiva de odontología para revisión y aplicación de flúor y orienta a los padres técnicas de higiene dental correctas. Enviar a odontología,	
Da seguimiento de la función articular por examen físico, aplicando la escala recomendada por la FMH, HJHS 2.1, cuando menos una vez al año, de preferencia en cada revisión médica. Deja constancia en el expediente. Figura 3	
Realiza estudios de inhibidores antes de iniciar tratamiento (al diagnóstico) y sigue: Cada 5 días exposición (DE) hasta los 20 DE, cada 10 DE a partir del día 21 al 50, a partir de 50 DE 2 veces al año hasta 150 DE. Luego determinación anual y cuando la condición clínica lo indique; como antes de cirugía y después de las 4 semanas de realizada, después de recibir tratamiento intensivo por más de 5 días dentro de las 4 semanas de la última infusión.	
RESULTADOS	
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)	

4. GLOSARIO

Día de exposición (DE): un día calendario en que se administra el CFC, independientemente del número de aplicaciones en ese día.

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

Posición antiálgica: mantener la extremidad en una posición fija en contractura en flexión.

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

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

Tasa anual de hemorragias: se obtiene dividiendo el número total de hemorragias durante el periodo, dividido entre el número total de pacientes con hemofilia durante el mismo periodo:

Numerador- # total de hemorragias en PCH durante un periodo

Denominador- # total de PCH en el mismo periodo.

Se puede determinar tasas de hemorragias en diferentes tipos de pacientes, con o sin inhibidores, en profilaxis o a demanda, utilizando siempre como denominador el # total de PCH con las mismas condiciones que el numerador.

Abreviaturas

AHF: antecedente heredofamiliar

CDC: centro para el control y prevención de enfermedades (por siglas en inglés)

CFC: concentrado factores de coagulación

DDAVP: acetato de desmopresina

dpFIX: factor IX derivado plasmático

dpFVIII: factor VIII derivado plasmático

FIX: factor IX de la coagulación

FVIII: factor VIII de la coagulación

HIC: hemorragia intracraneal

PCH: persona o paciente con hemofilia

PP: profilaxis primaria

PS: profilaxis secundaria

PT: profilaxis terciaria

rFIX: factor IX recombinante

rFVIII: factor VIII recombinante

RN: recién nacido

TP: tiempo de protrombina

TT: tiempo de trombina

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

UB: unidades Bethesda

UI: unidades internacionales

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Abed H, Ainousa A. Dental management of patients with inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. *Gen Dent*. 2017 Nov-Dec; 65(6):56-60.
2. Ali T, Abou Fakher FH, Schved JF. Chemical vs. radioactive synoviorthesis for treatment of chronic haemophilic synovitis: Syrian experience. *Haemophilia*. 2016 Nov; 22(6):e573-e575.
3. Anderson JA, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J*. 2013 Nov; 215(10):497-504.
4. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017 Oct; 179(2):298-307.
5. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, and Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* (2011), 17, 296–299
6. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari AC. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *J Clin Med*. 2017 May 19;6(5). pii: E54.
7. 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.
8. Blanchette VS, Srivastava A. Definitions in hemophilia: resolved and unresolved issues. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Nov;41(8):819-25.
9. Carcao M, Hilliard P, Escobar MA, Solimeno L, Mahlangu J, Santagostino E. Optimising musculoskeletal care for patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2015 Dec; 95 Suppl 81:11-21.
10. Carcao MD. The Diagnosis and Management of Congenital Hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:727–734.
11. Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jul;11(7):567-576.
12. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. Searching for the role of primary prophylaxis in preventing inhibitor development in hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2012 Sep;10(9):1954-60.

13. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 9;(2):CD009961.
14. Costa K, Casella J, Clifford Takemoto C, Hematology. In Hughes HK, Kahl LK, editores. *The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers.* 21 ed. Philadelphia, PA : Elsevier, 2018 p.462
15. Chalmers EA, Alamelu J, Collins PW, Mathias M, Payne J, Richards M, et al. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003-2015: A national cohort study. *Haemophilia.* 2018 Apr 10.
16. Davies J, Kadir RA. Mode of delivery and cranial bleeding in newborns with haemophilia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Haemophilia.* 2016 Jan;22(1):32-8.
17. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol.* 2018 Mar;11(3):253-261.
18. De La Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. Consecutive radiosynovectomy procedures at 6-monthly intervals behave independently in haemophilic synovitis. *Blood Transfus.* 2013 Apr; 11(2):254-9.
19. 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.
20. Doria AS, Keshava SN, Mohanta A, Jarrin J, Blanchette V, Srivastava A, Moineddin R, Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic arthropathy: MRI correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Mar; 204(3):W336-47.
21. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, Wu JKM, Steele M, Poon MC et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol.* 2018 Jun;5(6):e252-e260.
22. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, Babyn P, Manco-Johnson MJ, David JA, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia* (2016), 1–14
23. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, Babyn P, Manco-Johnson MJ, David JA, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia.* 2017 Jan; 23(1):11-24.
24. Giordano P, Franchini M, Lassandro G, Faienza MF, Valente R, Molinari AC. Issues in pediatric haemophilia care. *Ital J Pediatr.* 2013 Apr 20;39:24.

25. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013 May 16; 121(20):4046-55.
26. Hanmod SS, Jesudas R, Kulkarni R, Chitlur M. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Oct;42(7):741-751.
27. Hermans C, Dolan G, Jennings I, Windyga J, Lobet S, Rodríguez-Merchán EC, et al. Managing Haemophilia for Life: 5th Haemophilia Global Summit. *Eur J Haematol*. 2015 Oct;95 Suppl 78:1-25
28. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ, et al. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: *J Thromb Haemost*. 2013 Mar;11(3):460-6.
29. Holme PA, Tjønnfjord GE, Batorova A. Continuous infusion of coagulation factor concentrates during intensive treatment. *Haemophilia*. 2018 Jan;24(1):24-32.
30. Hong W, Raunig D, Lundin B. SPINART study: validation of the extended magnetic resonance imaging scale for evaluation of joint status in adult patients with severe haemophilia A using baseline data. *Haemophilia*. 2016 Nov;22(6):e519-e526.
31. Jaffray J, Young G, Ko RH. The bleeding newborn: A review of presentation, diagnosis, and management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Feb;21(1):44-9.
32. Keshava SN, Gibikote S, Doria AS. Imaging evaluation of hemophilia: musculoskeletal approach. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Nov;41(8):880-93. Review
33. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2015 Jan;21(1):64-70.
34. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, Shapiro AD, Gill JC, Manco-Johnson M, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):207-214.
35. Leissinger C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2014 Mar;20(2):158-67. Review
36. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(6):777-86.
37. Ljung R. Hemophilia and prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60 Suppl 1:S23-6.
38. Loomans JI, Kruij MJHA, Carcao M, Jackson S, van Velzen AS, Peters M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018 Mar; 103(3):550-557.

39. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, and Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017 Apr 27; 129(17): 2368–2374.
40. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva 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.
41. Mannucci PM, Mancuso ME, Franchini M. Tailoring hemostatic therapies to lower inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 1–7; DOI: 10.1111/jth.13356.
42. Martínez-Esteve A, Álvarez-Pérez RM, Núñez-Vázquez R, Tirado-Hospital JL, García-Jiménez R, Povedano-Gómez J, et al. Radioisotope synoviorthesis in paediatric and adolescent patients with haemophilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016 Jan-Feb; 35(1):12–6.
43. MASAC Documento #252, 2017. Guidelines for emergency department management of individuals with hemophilia and other bleeding disorders.
44. MASAC Documento #243, 2016 MASAC recommendation on sippet (survey of inhibitors in plasma- product- exposed toddlers): results and recommendations for treatment products for previously untreated patients with hemophilia A.
45. McGuinn C, Cheng D, Aschman D, Carpenter SL, Sidonio R, Soni A, et al. Radionuclide synovectomy/synoviorthesis (RS) in patients with bleeding disorders: A review of patient and procedure demographics and functional outcomes in the ATHNdataset. *Haemophilia*. 2017 Nov; 23(6):926–933.
46. Meijer K, Rauchensteiner S, Santagostino E, Platokouki H, Schutgens RE, Brunn M, et al. Continuous infusion of recombinant factor VIII formulated with sucrose in surgery: non-interventional, observational study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015 Jan; 21(1):e19–25.
47. Nogami K, Shima M. Phenotypic heterogeneity of hemostasis in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Nov;41(8):826–31
48. Nowak-Göttl U, Limperger V, Bauer A, Kowalski D, Kenet G. Bleeding issues in neonates and infants - update 2015. *Thromb Res*. 2015 Feb; 135 Suppl 1:S41–3.
49. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015 Mar 26; 125(13):2038–44.
50. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Jul;17(7):493–508.
51. Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, Re WM, Ewenstein B. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2015 Apr; 8(2):237–46.

52. Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E. Advances in the treatment of bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016 Nov;14(11):2095-2106.
53. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2054-64.
54. Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman KD. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 248–61.
55. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, El Ekiaby M, Perez Bianco RP, Ozelo MC, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage - the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017 Jul; 23(4):538-546.
56. 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.
57. Prelog T, Dolni ~~čičić~~ ^{Čičić} M, Vukobratović L. Low-dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Blood Transfus*. 2016 Sep; 14(5):474-80.
58. Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia*. 2016 Nov; 22(6):825-832.
59. Riley RR, Witkop M, Hellman E, Akins S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2011 Nov; 17(6):839-45.
60. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res*. 2014 Nov; 134(5):985-90.
61. Rodriguez-Merchan EC, De La Corte-Rodriguez H. Radiosynovectomy in haemophilic synovitis of elbows and ankles: Is the effectiveness of yttrium-90 and rhenium-186 different? *Thromb Res*. 2016 Apr; 140:41-45.
62. Rodriguez-Merchan EC. Articular Bleeding in Hemophilia. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016; 16(1):21-24.
63. Rodriguez-Merchan EC. Treatment of musculo-skeletal pain in haemophilia. *Blood Rev*. 2018 Mar; 32(2):116-121.
64. Schrijvers LH, Cnossen MH, Beijlevelt-Van der Zande M, Peters M, Schuurmans MJ, Fischer K. Defining adherence to prophylaxis in haemophilia. *Haemophilia*. 2016 Jul; 22 (4):e311-4.
65. Shastry SP, Kaul R, Baroudi K, Umar D. Hemophilia A: Dental considerations and management. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2014 Dec;4(Suppl 3):S147-52.
66. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):e1-47.

67. Srivastava A. Current issues in hemophilia: recognizing clinical heterogeneity, replacement therapy, and outcome assessment. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Nov;41(8):816-8.
68. Stoof SC, Sanders YV, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Desmopressin response in hemophilia A patients with FVIII:C \leq 0.10 IU mL⁻¹. *J Thromb Haemost*. 2014 Jan; 12(1):110-2.
69. Suzuki N, Hirakawa A, Kishimoto M, Kanematsu T, Ogawa M, Kiyoi H, Matsushita T. Retrospective analysis of in vivo recovery and clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products: a single-institution study. *Haemophilia*. 2017 Mar; 23(2):215-221.
70. Tagariello G, Pozza FD, Radossi P. Radiosynoviorthesis in people with haemophilia. *Blood Transfus*. 2013 Apr;11(2):166.
71. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid--an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015 Feb; 135(2):231-42.
72. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium⁹⁰ citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011 Jan;17(1):e211-6.
73. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Sep 27; 11:1677-1686.
74. Turkmen C, Kilicoglu O, Dikici F, Bezgal F, Kuyumcu S, Gorgun O, et al. Survival analysis of Y-90 radiosynovectomy in the treatment of haemophilic synovitis of the knee: a 10-year retrospective review. *Haemophilia*. 2014 Jan; 20(1):e45-50.
75. 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.
76. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016 Jul; 22 (4):e245-50.
77. Yeoh M, Lai NK, Anderson D, Appadurai V. Macroscopic haematuria--a urological approach. *Aust Fam Physician*. 2013 Mar; 42(3):123-6.
78. Young G, Tachdjian R, Baumann K, Panopoulos G. Comprehensive management of chronic pain in haemophilia. *Haemophilia*. 2014 Mar; 20(2):e113-20.

6. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** 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 de **Secretaría de Salud y Academia de Medicina** que participó en los procesos de **validación y verificación** su valiosa colaboración en esta guía.

7. COMITÉ ACADÉMICO

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

Dr. Efraín Arizmendi Uribe	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dra. Italy Adriana Arvizu	Coordinadora Técnica 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. 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
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador
Lic. Óscar Percastegui Cerna	Analista Coordinador