GUÍAS DE LA FMH para el TRATAMIENTO de la HEMOFILIA

3ª edición

FMH
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

© 2020 Federación Mundial de Hemofilia. *Haemophilia* © 2020 John Wiley & Sons Ltd

Cómo citar este artículo: Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020: 26(Suppl 6): 1-158. https://doi.org/10.1111/hae.14046

Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación agradeceremos se comunique con el Departamento de investigación y educación a la dirección que aparece abajo.

Si tuviera preguntas sobre las Guías de tratamiento envíe un mensaje a TreatmentGuidelines@wfh.org

Sírvase notar que este material se proporciona exclusivamente con fines informativos. La Federación Mundial de Hemofilia no respalda productos de tratamiento o fabricantes específicos. Cualquier referencia al nombre de un producto de tratamiento no constituye un respaldo por parte de la Federación Mundial de Hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no es una agencia reguladora y no puede hacer recomendaciones sobre la seguridad de fabricación de hemoderivados específicos. Respecto a recomendaciones de un producto en particular, la autoridad reguladora de cada país debe emitir estos juicios con base en la legislación local, las políticas de salud y las mejores prácticas médicas.

La FMH desea expresar su agradecimiento a Rosa María Dueñas por la traducción al español de las Guías de tratamiento y a los siguientes expertos por su revisión de la traducción:

Apsara Boadas
Horacio Caviglia
Carlos De Brasi
Marion Echenagucia
Carmen Escuriola Ettingshausen
Daniela Neme
David Enrique Preza Hernández
Laura Primiane
Arlette Ruiz-Saez

Federación Mundial de Hemofilia
1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1200
Montréal, Québec
H3G 1T7 Canada
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
www.wfh.org

DOI: 10.1111/hae.14046

Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición

Alok Srivastava[1] | Elena Santagostino[2] | Alison Dougall[3] | Steve Kitchen[4] | Megan Sutherland[5] | Steven W. Pipe[6] | Manuel Carcao[7] | Johnny Mahlangu[8] | Margaret V. Ragni[9] | Jerzy Windyga[10] | Adolfo Llinás[11] | Nicholas J. Goddard[12] | Richa Mohan[13] | Pradeep M. Poonnoose[14] | Brian M. Feldman[15] | Sandra Zelman Lewis[16] | H. Marijke van den Berg[17] | Glenn F. Pierce[18] | en nombre de los panelistas y coautores* de las Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia

[1]Departmento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

[2]Centro de Hemofilia y Trombosis A. Bianchi Bonomi, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia, y Sobi, Basilea, Suiza

[3]División de Cuidados Dentales Especiales de Salud Odontológica Infantil y Pública, Escuela de Ciencias Odontológicas, Trinity College, Hospital Universitario Odontológico de Dublín, Dublín, Irlanda

[4]Departamento de Coagulación, Centro de Hemofilia y Trombosis de Sheffield, Hospitales Universitarios de Sheffield, Fideicomiso Fundación NHS, Sheffield, Reino Unido

[5]Hospitales Universitarios de Manchester, Fideicomiso Fundación NHS, Manchester, Reino Unido

[6]Departmentos de Pediatría y Patología, Universidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, EE. UU.

[7]Departmento de Pediatría, Universidad de Toronto, División de Hematología/Oncología, Hospital para Niños Enfermos, Toronto, Ontario, Canadá

[8]Departmento de Medicina Molecular y Hematología, Universidad de Witwatersrand, Servicio Nacional de Laboratorio de Salud, Johannesburgo, Sudáfrica

[9]División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania, EE. UU.

[10]Departmento de Trastornos Hemostáticos y Medicina Interna, Laboratorio de Hemostasia y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Hematología y Medicina de Transfusión, Varsovia, Polonia

[11]Fundación Santa Fe de Bogotá y Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

[12]Departmento de Traumatología y Ortopedia, Hospital Royal Free, Londres, Reino Unido

[13]Empowering Minds Sociedad para la Investigación y el Desarrollo, Nueva Delhi, India

[14]Departmento de Ortopedia, Christian Medical College, Vellore, India

[15]División de Reumatología, Departamento de Pediatría, Universidad de Toronto, Hospital para Niños Enfermos, Toronto, Ontario, Canadá

[16]EBQ Consulting, LLC, Northbrook, Illinois, EE. UU.

[17]PedNet Fundación de Investigación de la Hemofilia, Baarn, Países Bajos

[18]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá

Correspondencia: Federación Mundial de Hemofilia, 1425 boul. René-Lévesque Ouest, Suite 1200, Montreal, QC, H3G 1T7, Canadá.
Correo-e: TreatmentGuidelines@WFH.org

*Abdelaziz Al Sharif (*Amán, Jordania*), Manuel A. Baarslag (*Bemmel, Países Bajos*), Lisa Bagley (*Londres, Reino Unido*), Erik Berntorp (*Centro de Trombosis y Hemostasia de Malmö, Universidad Lund, Malmö, Suecia*), Greig Blamey (*Clínica de Trastornos de la Coagulación para Adultos, Centro de Ciencias de la Salud de Winnipeg, Winnipeg, Manitoba, Canadá*), Mark Brooker (anterior colaborador de la Federación Mundial de Hemofilia, *Montreal, Quebec, Canadá*), Francisco de Paula Careta (*Departamento de Farmacia y Nutrición, Universidad Federal de Espírito Santo Campus Alegre, Espíritu Santo, Brasil*), Kim Chew (*Kuala Lumpur, Malasia*), Donna Coffin (*Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá*), Carlos D. De Brasi (*Instituto de Investigaciones Hematológicas e Instituto de Medicina Experimental, CONICET – Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina*), Piet de Kleijn (Centro Médico Universitario *Van Creveldkliniek, Utrecht, Utrecht, Países Bajos*), Gerard Dolan (Hospitales *Guy y St Thomas Fideicomiso Fundación NHS, Londres, Reino Unido*), Vincent Dumez (*Centro de Excelencia en Alianza con Pacientes y el Público, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canadá*), Gaetan Duport (*Lyon, Francia*), Carmen Escuriola Ettingshausen (*Centro de Hemofilia Rhein Main, Frankfurt-Mörfelden, Alemania*), Melanie M. Golob (*EBQ Consulting, LLC, Olympia, Washington, EE.UU.*), Emna Gouider (*Universidad de Túnez El Manar, Hospital Aziza Othmana, Túnez, Túnez*), Lucy T. Henry (*Ottawa, Ontario, Canadá*), Debbie Hum (*Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá*), Mathieu Jackson (*Centro de Excelencia en Alianza con Pacientes y el Público, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canadá*), Radoslaw Kaczmarek (*Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, Indiana, EE. UU.*), Kate Khair (Hospital Infantil de la Calle *Great Ormond, Londres, Reino Unido*), Barbara A. Konkle (*Bloodworks Northwest y División de Hematología, Universidad de Washington, Seattle, Washington, EE.UU.*), Rolf C. R. Ljung (*Departamento de Ciencias Médicas – Pediatría, Universidad de Lund, Lund, Suecia*), Silmara A. de Lima Montalvão (*INCT do Sangue Hemocentro, Universidad de Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brasil*), Augustas Nedzinskas (*Ariogala, Lituania*), Sonia O' Hara (*HCD Economics, Chester, Reino Unido*), Margareth C. Ozelo (*INCT do Sangue Hemocentro, Universidad de Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brasil*), Gianluigi Pasta (*Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Pavia, Italia*), David Enrique Preza Hernández (*Ciudad de México, México*), Bradley Rayner (*Ciudad del Cabo, Sudáfrica*), Fiona Robinson (*Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá*), R. Sathyanarayanan (*Chennai, India*), Thomas J. Schofield (*EBQ Consulting, LLC, Santa Mónica, California, EE. UU.*), Andrew Selvaggi (*Melbourne, Australia*), Shrimati Shetty (*ICMR–Instituto Nacional de Inmunohematología, Hospital KEM, Mumbai, India*), Maura Sostack (*EBQ Consulting, LLC, Filadelfia, Pensilvania, EE. UU.*), Alison Street (Universidad *Monash, Melbourne, Australia*), Ekawat Suwantaroj (*Bangkok, Tailandia*), Claude Tayou Tagny (*Departamento de Hematología, Universidad de Yaundé I y Hospital Universitario de Yaundé, Yaundé, Camerún*), Pierre Toulon (*Université Côte d'Azur y Hôpital Pasteur – CHU Nice, Niza, Francia*).

RESUMEN

Esta nueva edición de las *Guías de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) para el tratamiento de la hemofilia* se publica en un momento interesante en la evolución del diagnóstico y el tratamiento de este trastorno. Desde la publicación de la segunda edición en 2012 se han logrado enormes avances en varios aspectos del tratamiento de la hemofilia. Estos abarcan la valoración genética, así como la terapia con diversos productos terapéuticos innovadores, entre ellos productos de factor VIII (FVIII) y factor IX (FIX) con vida media prolongada, un anticuerpo biespecífico, y fármacos reequilibradores de la hemostasia que se encuentran en fase de desarrollo clínico. Todos ellos permiten una hemostasia más eficaz que la que era posible lograr anteriormente. El monitoreo de laboratorio de las terapias está mejor definido y la profilaxis es aceptada como la única manera de modificar la historia natural de la hemorragia. Hay terapias sumamente eficaces para pacientes con inhibidores. La valoración de resultados con instrumentos clinimétricos validados es ampliamente recomendada y utilizada. Todos estos avances se reflejan en esta tercera edición de las guías de la FMH, con nuevos capítulos dedicados a varios de estos temas, así como un nuevo capítulo sobre principios de la atención, cuyo objetivo es ofrecer un marco de referencia para el establecimiento de un sistema de atención médica integral para la hemofilia que incluya la defensa de las personas con hemofilia (PCH) y su empoderamiento. Todas las recomendaciones de esta edición se prepararon con una metodología formal documentada en pruebas científicas y basada en el consenso, con la participación de profesionales médicos (PM) multidisciplinarios y PCH bien informadas. Si bien están principalmente dirigidas a PM, estas guías también deberían resultar muy útiles para PCH, así como para organizaciones de apoyo a pacientes.

Palabras clave

Trastornos de la coagulación, hemofilia, guías de tratamiento, productos hemostáticos novedosos, resultados, tratamiento

Esta tercera edición de las *Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia* ha recibido el respaldo de la Sociedad Asia-Pacífico sobre Trombosis y Hemostasia, del Consorcio Europeo de Hemofilia y de la Fundación Nacional de Hemofilia (EE. UU.).

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD DE LA FMH RESPECTO A LAS GUÍAS

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) no recomienda ningún producto de tratamiento o fabricante en particular; cualquier referencia al nombre de un producto no constituye su aval por parte de la FMH. La FMH no participa en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. El objetivo de las guías es exclusivamente proporcionar información general; se fundamentan en investigación a escala poblacional, y no en la atención o el tratamiento de personas específicas. Las guías no reemplazan la atención médica profesional, la asesoría médica y/o la información del prospecto de un producto, pero deberían utilizarse para instruir y documentar la toma de decisiones compartidas entre pacientes, cuidadores y proveedores de atención médica. Asimismo, las guías podrían no resultar completas o exactas porque después de la fecha de su publicación pudieran haberse publicado nuevos estudios de investigación o aprobado nuevos tratamientos, dispositivos o indicaciones que no estarían incluidos en las mismas.

Mediante un análisis exhaustivo y sistemático de la literatura, las guías de la FMH para la práctica clínica basada en evidencia, incorporan información de la literatura existente revisada por pares. Si bien esta literatura cumplió con los criterios de inclusión establecidos previamente para las guías, y la FMH consideró este contenido científico como las mejores pruebas científicas disponibles para fines de información médica general al momento de preparar las guías, la calidad y el rigor metodológico de dichas pruebas científicas son variables.

La FMH y sus funcionarios, comités, miembros, empleados, y autores y revisores de las guías (“las Partes de la FMH”) declinan toda responsabilidad por la precisión o exhaustividad de las mismas, así como cualesquiera garantías explícitas o implícitas. Las Partes de la FMH declinan asimismo toda responsabilidad por cualesquiera daños (entre ellos, de manera enunciativa pero no limitativa, daños directos, indirectos, incidentales, punitivos o resultantes) que pudieran surgir del uso, de la incapacidad para usar, o de los resultados del uso de una guía, de cualesquiera referencias utilizadas en una guía, o de los materiales, información o procedimientos incluidos en una guía, con base en cualquier tipo de teoría legal, e independientemente de que hubiera habido o no asesoría sobre la posibilidad de tales daños.

ÍNDICE

Introducción 9

Capítulo 1: Principios de la atención 11

1.1 Principio 1: Coordinación nacional y administración de la atención de la hemofilia 11
Atención integral de la hemofilia 12
Red de centros de tratamiento de hemofilia 12
Registro o censo nacional de pacientes 12
Adquisición nacional o regional de terapias para la hemofilia 12

1.2 Principio 2: Acceso a CFC, otros productos hemostáticos y tratamientos curativos seguros 13
CFC seguros y eficaces 13
Terapias incipientes y posibles curas 14

1.3 Principio 3: Servicios de laboratorio y diagnóstico genético de la hemofilia 14
Diagnóstico y pruebas de laboratorio 14
Valoración genética de la hemofilia 15

1.4 Principio 4: Instrucción y capacitación en la atención de la hemofilia 15
Reclutamiento de especialistas médicos 15

1.5 Principio 5: Investigación clínica y epidemiológica 16

1.6 Principio 6: Atención de hemorragias agudas y de emergencia 16

1.7 Principio 7: Atención multidisciplinaria para la hemofilia 17
Autotratamiento y empoderamiento del paciente 17
Transición de atención pediátrica a atención adulta 17

1.8 Principio 8: Terapia de reemplazo periódica (profilaxis) 18

1.9 Principio 9: Tratamiento para pacientes con inhibidores 18

1.10 Principio 10: Tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas 18

1.11 Principio 11: Tratamiento de comorbilidades y trastornos específicos 19
Portadoras de hemofilia 19
Cirugía y otros procedimientos invasivos 19
Tratamiento de comorbilidades 19
Problemas médicos relacionados con el envejecimiento 19
Tratamiento de infecciones transmitidas por transfusiones 19

1.12 Principio 12: Valoración de resultados 20

Referencias 20

Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia 23

2.1 Introducción 23
Hemofilia A y B 23
Diagnóstico clínico 24
Manifestaciones hemorrágicas 24
Instrucción del paciente/cuidador 24

2.2 Atención Integral 25
Componentes clave de la atención integral 25
Equipo de atención integral 25
Funciones de un programa de atención integral 27

2.3 Acondicionamiento y actividad física 29

2.4 Tratamiento complementario 30

2.5 Terapia en el hogar 31
Terapia con factor de reemplazo 31
Nuevas terapias de coagulación 31
Automanejo 32
Dispositivos de acceso venoso central 33

2.6 Control del dolor 34
Dolor provocado por el acceso venoso 34
Dolor provocado por hemorragias articulares o musculares 34
Dolor posoperatorio 35
Dolor debido a artropatía hemofílica crónica 35
Dolor dental 36

2.7 Atención y tratamiento dentales **36**
Cuidado oral 36
Cirugía dental y procedimientos invasivos 37
2.8 Transición de atención pediátrica a atención adulta **38**
Referencias **39**

Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio **43**
3.1 Introducción **43**
3.2 Pruebas de laboratorio de coagulación **43**
Principios del diagnóstico 43
Aspectos técnicos 43
Monitoreo posterior a infusiones de FVIII/FIX 49
Personal capacitado 54
3.3 Uso del equipo y los reactivos correctos **55**
Equipo 55
Reactivos 55
3.4 Aseguramiento de la calidad **55**
Control interno de la calidad 55
Control externo de la calidad 55
Referencias **56**

Capítulo 4: Valoración genética **60**
4.1 Introducción **60**
4.2 Indicaciones para la valoración genética **61**
4.3 Estrategia para las pruebas genéticas en probandos **63**
4.4 Técnicas de valoración genética **64**
4.5 Clasificación y descripción de variantes **66**
4.6 Informes interpretativos **66**
4.7 Estrategias si no se detectara una variante causal **67**
4.8 Aseguramiento de la calidad **68**
Referencias **69**

Capítulo 5: Agentes hemostáticos **73**
5.1 Introducción **73**
5.2 Selección de productos **74**
Seguridad y calidad 74
Pureza 74
Inactivación/eliminación viral 74
Eficacia 75
5.3 Concentrados de factor de coagulación (CFC) ... **75**
CFC de FVIII 75
CFC de FIX 77
Productos de vida media prolongada 78
5.4 Agentes de desvío **80**
Factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) 80
Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) 80
5.5 Otros productos de plasma **81**
Plasma fresco congelado (PFC) 81
Crioprecipitado 82
5.6 Otras opciones farmacológicas **82**
Desmopresina (DDAVP) 82
Ácido tranexámico 84
Ácido épsilon aminocaproico 85
5.7 Terapias sin factor de reemplazo **85**
Fundamento y mecanismos de acción 85
Terapia sustitutiva 85
Agentes hemostáticos reequilibradores 86
Referencias **86**

Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia **89**
6.1 Introducción **89**
Terapia de reemplazo de factor de vida media estándar 90
Terapia de reemplazo de factor de vida media prolongada 90
Terapia sin factor de reemplazo 90
Definiciones y conceptos básicos en la profilaxis con CFC 90
Inicio de la profilaxis: Momento oportuno y método 91
Intensidad de la profilaxis 92
6.2 Ventajas de la profilaxis **92**
Profilaxis con concentrados de factor de coagulación 92
Profilaxis con terapias sin factor de reemplazo 93
6.3 Profilaxis con factor de vida media estándar **93**
Momento del día para la dosificación de CFC de VME 94

6.4 Profilaxis con factor de vida media prolongada ..94
Vida media/depuración 94
Dosis 95
Frecuencia de la dosificación 95
Momento del día para la dosificación de CFC de VMP 95

6.5 Profilaxis con terapia sin factor de reemplazo 96

6.6 Regímenes profilácticos con factor no individualizados/de dosis fijas 96
Regímenes profilácticos con factor de VME de "modelo único" 96

6.7 Regímenes profilácticos con factor individualizados 98
Variables que afectan al fenotipo hemorrágico 100

6.8 Observancia e instrucción al paciente/cuidador 100

6.9 Economía sanitaria de la profilaxis 101

6.10 Profilaxis con dosis bajas para pacientes con acceso limitado a CFC 102

6.11 Nuevas definiciones de profilaxis 102

6.12 Preguntas de investigación que deberán abordarse en el futuro 103

Referencias 103

Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas 105

7.1 Introducción 105
Instrucción al paciente/cuidador 106

7.2 Hemorragia articular 106
Terapia de reemplazo de factor de coagulación 106
Control del dolor 107
Atención complementaria 108
Fisioterapia y rehabilitación 109
Artrocentesis 109

7.3 Hemorragia intracraneal y del sistema nervioso central 110

7.4 Hemorragia en cuello y garganta 110

7.5 Hemorragia gastrointestinal/abdominal 111

7.6 Hemorragia renal 111

7.7 Hemorragia oftálmica 112

7.8 Hemorragia oral 112

7.9 Epistaxis 113

7.10 Laceraciones y abrasiones 114

7.11 Hemorragia en tejidos blandos 116

7.12 Patrones de práctica en el reemplazo de CFC 116

Referencias 116

Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación 118

8.1 Introducción 118
Instrucción al paciente/cuidador 119

8.2 Detección de inhibidores 119

8.3 Hemofilia A e inhibidores del FVIII 121
Factores de riesgo genéticos y ambientales 121
Incidencia de inhibidores 121
Carga de la enfermedad 121
Tratamiento de hemorragias 122
Cirugía y procedimientos invasivos 125
Inducción de la inmunotolerancia 126
Profilaxis con FVIII después de la ITI 127
Cambio de productos 127

8.4 Hemofilia B e inhibidores del FIX 128
Factores de riesgo genéticos y ambientales 128
Incidencia de inhibidores 128
Carga de la enfermedad 128
Tratamiento de hemorragias 129
Inducción de la inmunotolerancia 130
Profilaxis con FIX después de la ITI 131
Cirugía y procedimientos invasivos 131
Cambio de productos 131

Referencias 131

Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos 134

9.1 Introducción 134

9.2 Portadoras 134
Herencia de la hemofilia 134
Niveles de factor en portadoras 135
Pruebas de niveles de factor en portadoras 135
Síntomas hemorrágicos 135
Asesoría genética 135

Apoyo psicosocial 136
Pruebas genéticas 136
Diagnóstico prenatal 136
Planificación prenatal y embarazo 136
Trabajo de parto y alumbramiento 137
Atención posparto 137
Pruebas al recién nacido 138
Manejo de abortos espontáneos 138

9.3 Circuncisión 138

9.4 Vacunación 139

9.5 Cirugía y procedimientos invasivos 140

9.6 Sexualidad 142

9.7 Problemas psicosociales 143

9.8 Comorbilidades 144
Cáncer/tumores malignos 144
Accidente cerebrovascular/derrame/embolia 145
Fibrilación auricular 145
Es necesaria mayor investigación para una mejor comprensión de la seguridad de la terapia antitrombótica en pacientes con hemofilia A complicada por inhibidores del FVIII, quienes reciben tratamiento con emicizumab 146
Trombosis/tromboembolismo venoso 146
Síndrome metabólico 147
Diabetes mellitus 148
Enfermedad renal 149
Osteoporosis 149
Enfermedad articular degenerativa 149

9.9 Problemas médicos relacionados con el envejecimiento 149
Hipertensión 150
Enfermedad de las arterias coronarias 150
Problemas psicosociales relacionados con el envejecimiento 152

Referencias 153

Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas 156

10.1 Introducción 156
Instrucción del paciente / cuidador 156

10.2 Sinovitis 157
Tratamiento de la sinovitis crónica 157

10.3 Artropatía hemofílica 159
Tratamiento de la artropatía hemofílica crónica .. 159

10.4 Hemorragia muscular 161
Terapia de reemplazo de factor de coagulación 161
Monitoreo y manejo clínicos 161
Síndrome compartimental 162
Fisioterapia y rehabilitación para hemorragias musculares 162
Hemorragia en el iliopsoas 163

10.5 Pseudotumores 163

10.6 Fracturas 164

10.7 Cirugía ortopédica en la hemofilia 165

10.8 Reemplazo articular 166
Hemostasia durante el periodo perioperatorio 166
Consideraciones quirúrgicas 166
Fisioterapia posoperatoria 166
Complicaciones y consideraciones a largo plazo .. 167

10.9 Efectos psicosociales de las complicaciones musculoesqueléticas 167

Referencias 168

Capítulo 11: Valoración de resultados 171

11.1 Introducción 171
Propósitos de la valoración de resultados 171

11.2 Valoración de resultados en la hemofilia 171
Frecuencia de las hemorragias 172
Valoración del dolor en la hemofilia 172
Dominios para evaluar el impacto de hemorragias en el sistema musculoesquelético y otros sistemas 173

11.3 Estructura y función corporales 175
Medidas recomendadas de la estructura y función corporales en la hemofilia 175

11.4 Actividades y participación 176
Instrumentos recomendados para medir actividades y participación 177

11.5 Factores ambientales y personales 178
Factores ambientales 178
Factores personales 178

11.6 Factores económicos **179**
Costos directos 179
Costos indirectos 179
11.7 Calidad de vida relacionada con la salud **179**
11.8 Resultados reportados por pacientes **180**
11.9 Conjunto básico de medidas para uso en el entorno clínico o de investigación **180**
Referencias **181**

Capítulo 12: Metodología **184**
12.1 Antecedentes **184**
12.2 Metodología **184**
Integración de los paneles: Estructura y revisión . 185
Proceso para el flujo de trabajo y supervisión de los paneles 185
Financiamiento 186
12.3 Generación de pruebas científicas **186**
Criterios de elegibilidad para el estudio 186
Extracción de datos y elaboración de cuadros de pruebas 187
12.4 Obtención de consenso formal mediante técnicas Delphi **188**
Reglas y procesos *a priori* 188
Cuestionarios Delphi 188
Desviaciones del proceso 189
12.5 Finalización de recomendaciones y preparación del manuscrito **189**
Revisión y finalización 189
12.6 Limitaciones de la metodología **189**
12.7 Planes para futuras actualizaciones **190**
12.8 Conclusión **190**
Referencias **190**

Reconocimientos **192**
Aportaciones de los autores 192
Equipo del proyecto de las guías 193
Grupo de trabajo de elaboración de las guías 193
Revisores 194
Revisores ejecutivos de la FMH 194
Revisores externos 194
Declaraciones de conflictos de interés 194

Acrónimos y abreviaturas **195**

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1-1. Papel de los centros de atención integral de hemofilia y de los centros de tratamiento de hemofilia 13
Cuadro 2-1. Relación entre la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación 24
Cuadro 2-2. Sitios de las hemorragias en hemofilia 25
Cuadro 2-3 Frecuencia aproximada de hemorragias en diferentes sitios 25
Cuadro 2-4 Estrategias de control del dolor para personas con hemofilia 34
Cuadro 3-1 Interpretación de pruebas de detección 46
Cuadro 3-2 Publicaciones con datos relativos al uso de diferentes ensayos de FVIII en presencia de concentrados de factor VIII recombinantes y modificados 50
Cuadro 3-3 Publicaciones con datos relativos al uso de diferentes ensayos de FIX en presencia de concentrados de factor IX recombinantes y modificados 50
Cuadro 6-1 Profilaxis convencional con factor para las hemofilias A y B, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis 91
Cuadro 6-2 Profilaxis convencional con factor de vida media estándar, definida según su intensidad 91
Cuadro 6-3 Variables que afectan los niveles de factor (para concentrados de factor tanto de VME como de VMP) en personas con hemofilia 94
Cuadro 6-4 Ventajas documentadas de los CFC de VMP 95
Cuadro 6-5 Ventajas y desventajas de los regímenes profilácticos fijos de "modelo único" con factor de VME 97
Cuadro 6-6 Adaptación de la profilaxis a las necesidades de los pacientes 99

Cuadro 6-7 Factores que afectan al fenotipo hemorrágico y contribuyen a la variabilidad fenotípica entre pacientes 100
Cuadro 6-8 Requisitos básicos para una profilaxis eficaz..... 101
Cuadro 7-1 Definiciones de respuesta al tratamiento . 107
Cuadro 7-2 Patrones de práctica: Niveles plasmáticos máximos de factor y duración de la administración.. 115
Cuadro 8-1 Indicaciones para pruebas de inhibidores 119
Cuadro 8-2 Posibles factores de riesgo para la aparición de inhibidores..... 121
Cuadro 8-3 Tratamiento de hemorragias agudas en pacientes con hemofilia A e inhibidores 122
Cuadro 8-4 Terapia secuencial con agentes de desvío alternando rFVIIa y CCPa 124
Cuadro 8-5 Tratamiento de hemorragias agudas en pacientes con hemofilia B e inhibidores..... 130
Cuadro 9-1 Definición de la adecuación de la hemostasia para procedimientos quirúrgicos..... 141
Figura 11-1 Modelo de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF)..... 173
FIGURE 11-2 Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia 2.1 – Hoja de puntaje resumido..... 174
Cuadro 11-1 Puntaje Radiológico de Pettersson 175
Cuadro 11-2 Escala del IPSG para la valoración de la artropatía hemofílica mediante IRM..... 176
Cuadro 11-3 Método de puntaje HEAD-US 177
Cuadro 11-4 Lista de Actividades para la Hemofilia (HAL) 2005..... 178
Cuadro 11-5 Lista Pediátrica de Actividades para la Hemofilia (PedHAL) v.11 178
Cuadro 11-6 Puntaje de Independencia Funcional en la Hemofilia (FISH) 178
Cuadro 11-7 Instrumento EQ-5D..... 179
Cuadro 11-8 Instrumento Cuestionario Corto con 36 Ítems (SF-36) 179

INTRODUCCIÓN

Alok Srivastava[1] | Alain Weill[2] | Glenn F. Pierce[2]

[1]Departamento de hematología, Christian Medical College, Vellore, India
[2]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canada

Con más de un millón de ejemplares impresos y de distribuciones en línea, en seis idiomas, y con más de 1 000 citas en artículos con revisión científica externa desde su publicación en 2012, el recurso de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) para la práctica clínica, las *Guías para el tratamiento de la hemofilia, 2ª edición*, ha servido ampliamente a la comunidad de hemofilia, proveedores de cuidados y personas con hemofilia. Avaladas por la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (*Internacional Society on Thrombosis and Haemostasis* o ISTH), las guías de la FMH fueron también las primeras guías de tratamiento para la hemofilia en ser aceptadas por el Centro Nacional de Referencia sobre Guías (*National Guideline Clearinghouse* o NGC), anteriormente administrado por la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (*Agency for Healthcare Research and Quality* o AHRQ) del Departamento de Salud y Servicios Sociales de EE. UU. (*Department of Health and Human Services* o HHS) (https://www.ahrq.gov/gam/index.html).

Durante los pasados cinco años no solo ha habido avances sin precedente en el desarrollo de terapias más novedosas para la hemofilia, sino que también han ocurrido importantes cambios de paradigma en muchos de los principios que rigen la planificación y la filosofía del tratamiento para la hemofilia. Dados los avances en las tecnologías de análisis genético, además de un mayor acceso a las mismas, sus aplicaciones a la hemofilia han pasado del campo de la investigación a un papel cada vez mayor en la atención de pacientes y sus familiares. El advenimiento de nuevos concentrados de factor de coagulación (CFC) con vida media prolongada no solamente ha generado una menor carga de la atención para los pacientes, sino que, de manera más importante, los CFC de vida media prolongada han hecho posible mantener concentraciones mínimas de factor considerablemente más elevadas que las obtenidas con CFC de vida media estándar. El nivel de la seguridad hemostática se elevó aún más con la introducción de agentes hemostáticos sin CFC, tales como el novedoso anticuerpo monoclonal biespecífico. Este agente logra una hemostasia equivalente a aproximadamente el 15% de las concentraciones de FVIII, mediante administración subcutánea y con dosis mucho menos frecuentes, en comparación con los CFC. Las personas con hemofilia que reciben tratamiento con estas nuevas terapias ahora pueden participar en muchas más actividades que nunca antes, sin el temor de una hemorragia. Asimismo, la valoración estructurada de resultados ha sido un aspecto relativamente poco desarrollado del tratamiento de la hemofilia. Con un mayor énfasis durante los últimos años sobre su importancia en el tratamiento habitual de la hemofilia, ahora se utilizan varios instrumentos clinimétricos para la valoración estandarizada y la documentación de resultados tanto hemostáticos como musculoesqueléticos.

Con el propósito de reconocer estos avances y establecerlos más firmemente en el ejercicio de la medicina se han realizado varias modificaciones a la tercera edición de estas guías. Se agregaron nuevos capítulos a fin de proporcionar el grado de información necesaria sobre los siguientes temas: valoración genética; profilaxis con agentes hemostáticos para prevenir hemorragias; tratamiento de inhibidores; y valoración de resultados. Otro capítulo más define los principios del tratamiento de la hemofilia a fin de ofrecer referentes deseados durante la evolución de estos servicios, en el marco de los contextos particulares de países de todo el mundo.

Cabe mencionar algunos cambios semánticos presentados en esta edición. El término "episódico", en lugar de "a pedido" se usa para describir cualquier terapia hemostática posterior a una hemorragia, ya que este refleja mejor el concepto de dicha práctica. Con apego a la definición ofrecida por el Comité Científico y de Normalización de la ISTH, el término "día de exposición" se reemplazó con "exposición", a fin de abarcar todas las dosis de CFC administradas dentro de un periodo de 24 horas.

Con el propósito de garantizar el menor sesgo posible se adoptó una rigurosa metodología basada en el consenso para la formulación de las recomendaciones finales de estas guías. Junto con el líder de contenido se nombró a un experto independiente en métodos y procesos, no relacionado con el campo de la hemofilia. Todas las recomendaciones se documentaron mediante una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura científica pertinente y se elaboraron mediante un proceso Delphi modificado anónimo que generó

recomendaciones documentadas en pruebas científicas y basadas en un consenso. De manera importante, además de los expertos en la atención de la hemofilia y disciplinas médicas afines, los paneles Delphi incluyeron a pacientes bien informados, quienes también tuvieron la oportunidad de revisar los manuscritos y la literatura, y de votar por las recomendaciones. Todas estas etapas se describen minuciosamente en el capítulo de *Metodología*.

También es importante señalar que los borradores finales de los capítulos fueron revisados internamente, tanto por todos los panelistas como en la FMH, así como por expertos externos en la materia antes de someterse a publicación. El trabajo de todos estos revisores se reconoce al final de las guías, junto con el de muchos otros colaboradores cuyas aportaciones han sido sumamente valiosas para su preparación. Antes de publicar las guías, el periódico *Haemophilia* también realizó una ronda final de revisión por expertos externos independientes. Igualmente, es importante mencionar que las guías han sido avaladas por la Sociedad Asia-Pacífico sobre Trombosis y Hemostasia, por el Consorcio Europeo de Hemofilia, y por la Fundación Nacional de Hemofilia (EE. UU.).

Como resultado de dichas modificaciones, esta edición de las guías es más exhaustiva que las anteriores. Sin embargo, para preservar la facilidad de lectura, el texto sigue estructurado con frases cortas en viñetas. Se evitaron explicaciones o descripciones técnicas detalladas de los datos originales que subyacen a las recomendaciones. No obstante, al final de cada capítulo se citan todas las referencias relevantes.

Se espera que la comunidad médica, a la cual están principalmente destinadas estas guías, las encuentre aún más útiles que las ediciones anteriores. Estas guías también pueden servir como material de apoyo para actividades educativas, de cabildeo y de toma de decisiones relacionadas con el tratamiento de la hemofilia y la administración de la atención. Asimismo, deberían ayudar a identificar lagunas en las pruebas científicas sobre las que se basan las recomendaciones formuladas, con el propósito de contribuir a orientar la investigación clínica correspondiente en tales áreas. Como anteriormente, la versión electrónica de estas guías está disponible en la página Internet de la FMH (http://www.wfh.org).

Estas guías se actualizarán, enriquecerán o modificarán conforme se disponga de pruebas científicas o datos nuevos e importantes. De este modo, el contenido de las mismas se mantendrá actualizado y al tanto de los avances esperados durante los próximos años, particularmente en el campo de la terapia génica para la hemofilia, el cual necesitará incluirse con mayor detalle una vez que se completen los ensayos clínicos actuales y se registren los productos.

1 PRINCIPIOS DE LA ATENCIÓN

Alok Srivastava[1] | Gerard Dolan[2] | Lisa Bagley[3] | Margareth C. Ozelo[4] | Emna Gouider[5] | Debbie Hum[6] | Steven W. Pipe[7] | Bradley Rayner[8] | Alison Street[9] | Glenn F. Pierce[6]

[1]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India
[2]Hospitales Guy y St. Thomas Fideicomiso Fundación NHS, Londres, Reino Unido
[3]Londres, Reino Unido
[4]INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidad de Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brasil
[5]Escuela de Medicina, Universidad de Túnez El Manar, Centro de Hemofilia, Hospital Aziza Othmana, Túnez, Túnez
[6]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[7]Departamento de Pediatría y Patología, Universidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, EE. UU.
[8]Ciudad del Cabo, Sudáfrica
[9]Universidad Monash, Melbourne, Victoria, Australia

Introducción

- El objetivo de estos principios de la atención es ofrecer orientación global relevante con base en el estado actual de la ciencia y en las mejores prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia, según las ha identificado el panel de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) a cargo de estas guías. Los principios abarcan conceptos básicos, requisitos y prioridades en la administración y el manejo de la atención de la hemofilia, los que en conjunto constituyen un marco de referencia para implementar e impulsar programas de tratamiento para la hemofilia.
- Los principios se basan en los fundamentos originales establecidos por la FMH y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1990,[1] así como en las guías y recomendaciones actualizadas, preparadas conjuntamente por la FMH, la OMS y la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (ISTH por su sigla en inglés) en 2002.[2]
- Los principios incorporan componentes básicos de la atención integral basada en principios[3] y de la atención médica primaria, entre los que se cuentan: Satisfacer las necesidades médicas a lo largo de la vida de las personas mediante servicios integrales preventivos, curativos y de rehabilitación, así como cuidados paliativos; abordar los determinantes más extensos de la salud a través de políticas multisectoriales y medidas que involucren a las partes interesadas relevantes y que permitan a las comunidades locales fortalecer la atención médica primaria; y empoderar a personas, familias y comunidades para que se hagan cargo de su propia salud.[4]
- Se alinean, asimismo, con el énfasis que el modelo de atención crónica pone en la necesidad de pasar de cuidados agudos, episódicos y reactivos hacia cuidados que adopten enfoques longitudinales, preventivos, comunitarios e integrales.[5]
- Además de orientar la práctica clínica, los principios de la atención también pueden servir como bases de entendimiento en común para organizaciones de pacientes, proveedores de atención médica, administradores de atención médica, y legisladores; esto, a su vez, permite un mejor abordaje y colaboración sobre decisiones relacionadas con la asignación de recursos para programas de hemofilia, y sobre prioridades a fin de lograr las mejores normas posibles con los recursos disponibles.
- El objetivo de los principios es la atención ideal de la hemofilia a fin de garantizar que los pacientes cuenten con acceso adecuado y permanente a servicios médicos de alta calidad y atención integral; no obstante, también es necesario reconocer que las prioridades y capacidades de cada país determinan lo que resulta práctico en cualquier momento dado.

1.1 Principio 1: Coordinación nacional y administración de la atención de la hemofilia

- Un programa de atención de la hemofilia coordinado, administrado por una agencia designada, e integrado al sistema de salud existente mejora los resultados para las personas con hemofilia.[2, 6-8]
- La atención ideal de la hemofilia, en el marco de dicho programa, requiere los siguientes componentes clave:[2]

- Atención integral de la hemofilia proporcionada por un equipo multidisciplinario de especialistas;
- una red nacional o regional de centros de tratamiento de hemofilia (CTH);
- un registro o censo nacional de pacientes con hemofilia;
- procesos sólidos para la adquisición y distribución de terapias seguras y eficaces, particularmente concentrados de factor de coagulación (CFC) y otros tipos de productos hemostáticos utilizados para el tratamiento de la hemofilia;
- acceso igualitario a estos servicios y productos terapéuticos;[9] y
- reconocimiento de la diversidad socioeconómica y cultural en comunidades, regiones o países determinados.

Atención integral de la hemofilia

- Deberían establecerse centros de tratamiento con base en el modelo de atención integral multidisciplinaria a fin de garantizar que las personas con hemofilia tengan acceso a la gama completa de especialidades médicas y servicios de laboratorio adecuados.[6]
- Véanse el *Principio 7: Atención multidisciplinaria para la hemofilia*, y el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*.

Red de centros de tratamiento de hemofilia

- La mejor manera de proporcionar atención para la hemofilia es a través de centros de diagnóstico y tratamiento designados, con protocolos de tratamiento, normas terapéuticas, y actividades de calidad y auditoría claramente definidos.[2]
- Se exhorta enfáticamente a los hospitales que atienden a personas con hemofilia y trastornos afines a solicitar a las autoridades de salud locales su designación oficial como centros de tratamiento de hemofilia (CTH) o centros de atención integral de la hemofilia (CAIH), según sea pertinente[6, 9] (véase el Cuadro 1-1).
- Dichos centros también pueden atender las necesidades de pacientes con otros trastornos de la coagulación congénitos.

Registro o censo nacional de pacientes

- Cada país debería contar con un registro o censo nacional de pacientes con hemofilia, con recolección de datos estandarizada por parte de todos los centros de atención de la hemofilia, y administración centralizada de una autoridad nacional designada, o bien participar en un registro multinacional o internacional.[10-13]
- El Registro Mundial de trastornos de la Coagulación (RMTC) de la FMH ofrece una plataforma en línea a una red mundial de CTH para que recolecten información y datos estandarizados a fin de dar seguimiento al tratamiento y la atención de los pacientes, monitorear sus resultados y orientar la práctica clínica.[13] El RMTC puede usarse como registro de pacientes para todos o para algunos los CTH de un país.
- Los registros de pacientes se utilizan para recolectar datos precisos sobre personas con hemofilia, en términos de su tratamiento y resultados, entre ellos gravedad de la enfermedad, tipo de tratamiento, episodios hemorrágicos, efectos adversos, estado articular, situación de inhibidores, comorbilidades, y calidad de vida.
- Los datos del registro permiten el análisis de las normas terapéuticas y pueden utilizarse como herramienta para la auditoría de servicios médicos y de laboratorio; esto, a su vez, puede apoyar el desarrollo de una mejor calidad de la atención, y facilitar la planificación y asignación de recursos.[6]
- Los registros de pacientes pueden ayudar a mejorar la comprensión de las variaciones en el tratamiento de la hemofilia; describir patrones de atención, incluso adecuación y disparidades en la administración y calidad de la atención; señalar factores que inciden en el pronóstico y la calidad de vida; y ofrecer pruebas de la utilización de recursos.[14]
- Deben establecerse disposiciones adecuadas a fin de proteger la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes y de respetar sus derechos humanos,[10] de conformidad con la legislación nacional y las mejores prácticas éticas.[6]
- Es importante asegurarse de que el paciente y/o los padres o tutores del paciente (en el caso de menores) comprendan el propósito del registro y sus usos, y de que proporcionen su consentimiento informado por escrito para permitir recolectar y compartir los datos relativos a la atención del paciente.[10, 15]
- Véanse el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, y el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.

Adquisición nacional o regional de terapias para la hemofilia

- La disponibilidad continua de CFC en cantidades suficientes está sólidamente relacionada con mejores resultados para las personas con hemofilia.[16] A fin de garantizar que las personas con hemofilia tengan acceso confiable a CFC seguros y eficaces y a otros productos hemostáticos, los países deben establecer un riguroso sistema nacional o

regional para la adquisición y distribución de terapias para la hemofilia.[2]
- El tratamiento de la hemofilia depende de medicamentos esenciales, preservadores de la vida, que son relativamente costosos en comparación con medicamentos para otros trastornos.
- El establecimiento de un sistema nacional de licitaciones o la colaboración en un sistema multinacional para la compra de CFC puede ayudar a garantizar que se seleccionen productos ideales a los mejores precios.[17]
- El proceso de toma de decisiones para tales licitaciones, a cargo de la autoridad contratante (generalmente el ministerio de salud o alguna otra autoridad sanitaria), debería contar con la participación tanto de médicos especialistas en hemofilia, como de representantes de pacientes bien informados.[9]
- La *Guía sobre licitaciones nacionales para la compra de concentrados de factor de coagulación* de la FMH describe sistemas de licitación y adquisición alrededor del mundo y explica cómo establecer un sistema nacional de adquisiciones y realizar licitaciones.[17]
- Véanse el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, y el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos*.

1.2 Principio 2: Acceso a CFC, otros productos hemostáticos y tratamientos curativos seguros

CFC seguros y eficaces

- Las personas con hemofilia deben tener acceso a terapias seguras y efectivas, con eficacia óptima para la prevención

Cuadro 1-1. Papel de los centros de atención integral de hemofilia y de los centros de tratamiento de hemofilia[6]

Centro de atención integral de hemofilia (CAIH)	Centro de tratamiento de hemofilia (CTH)
• Proporcionar servicio con personal experimentado las 24 horas.	• Proporcionar cobertura hematológica adecuada las 24 horas.
• Proporcionar atención para manejo de inhibidores e inmunotolerancia.	• Operar servicios de atención para manejo de inhibidores y de inmunotolerancia en colaboración con un CAIH.
• Proporcionar CFC y otros productos hemostáticos seguros y eficaces.	• Proporcionar CFC y otros productos hemostáticos seguros y eficaces.
• Proporcionar enlace comunitario, incluso visitas a la escuela y al hogar.	• Proporcionar acceso a personal de enfermería, servicios de fisioterapia, trabajadores sociales, y servicios ginecoobstétricos.
• Ofrecer servicios de laboratorio con cobertura las 24 horas.	• Proporcionar asesoría genética preliminar seguida de una referencia a un CAIH para un estudio completo.
• Proporcionar acceso a personal de enfermería, servicios de fisioterapia, trabajadores sociales, servicios dentales, servicios ginecoobstétricos, y apoyo psicosocial, en un entorno hospitalario.	• Proporcionar acceso a la atención del VIH y de la hepatitis C a través de un CAIH, de ser necesario.
• Proporcionar atención para el VIH y la hepatitis C.	• Ofrecer seguimiento periódico y tratamiento en el hogar en colaboración con un CAIH.
• Proporcionar acceso a laboratorio de genética y asesoría genética.	• Proporcionar profilaxis en colaboración con un CAIH.
• Proporcionar tratamiento en el hogar.	• Mantener registros confiables.
• Mantener registros confiables.	• Realizar actividades de formación médica.
• Realizar actividades de formación médica.	• Colaborar con otros CTH en actividades de investigación e intercambio de mejores prácticas.
• Iniciar y participar en actividades de investigación.	

Abreviaciones: CFC, concentrado de factor de coagulación; CAIH, centro de tratamiento integral de la hemofilia; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; CTH, centro de tratamiento de hemofilia.

de hemorragias y el tratamiento de cualquier hemorragia espontánea, entre dosis de tratamiento, o relacionada con traumatismos. En muchos casos, esto implica tratamiento con CFC específicos u otros productos hemostáticos.

- CFC tanto derivados de plasma e inactivados viralmente, como recombinantes, al igual que otros productos hemostáticos en caso pertinente, pueden utilizarse para el tratamiento de hemorragias y el tratamiento profiláctico en personas con hemofilia.[16]
- La profilaxis es la norma terapéutica para personas con hemofilia grave, y para algunas personas con hemofilia moderada, o para quienes padecen otro trastorno congénito relacionado con un fenotipo hemorrágico grave y/o un riesgo elevado de hemorragias espontáneas que pongan en peligro la vida.
- El reemplazo episódico con CFC no debería considerarse una opción a largo plazo para el tratamiento de la hemofilia, ya que no altera el historial natural de hemorragias espontáneas y complicaciones relacionadas con la enfermedad.[18, 19]
- La *Guía para la evaluación de concentrados de factores de la coagulación* de la FMH debería estudiarse cuidadosamente en el contexto del sistema de salud de cada país, e incorporarse a las licitaciones para la adquisición de terapias para la hemofilia.[16]
- El *Registro en línea de la FMH de concentrados de factores de la coagulación* es un listado de todos los CFC derivados de plasma y recombinantes disponibles actualmente, con información detallada de cada producto.[20]
- Véanse el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos*, y el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*.

Terapias incipientes y posibles curas

- Las terapias incipientes en proceso de desarrollo, con vías de administración alternas (ej.: inyección subcutánea) y blancos novedosos, podrían superar las limitaciones de la terapia de reemplazo con CFC habitual (es decir, necesidad de administración intravenosa, vida media corta, riesgo de formación de inhibidores). Estas terapias emergentes ofrecen perfiles farmacocinéticos (PK) marcadamente mejorados, con una dificultad de administración muy baja (dosis mensuales); por ende, pueden ayudar a reducir la carga del tratamiento y a incrementar el cumplimiento del mismo. Estas terapias se abordan en el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos*, en el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*, y en el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.
- El desarrollo de terapias génicas para la hemofilia ha avanzado considerablemente, con la posibilidad de que haya productos autorizados en el futuro cercano. Varios ensayos clínicos en personas con hemofilia tanto A como B han resultado exitosos, con un perfil de seguridad favorable hasta ahora.[21, 22]
- La terapia génica debería hacer posible para algunas personas con hemofilia aspirar a y alcanzar resultados de salud y calidad de vida mucho mejores que los que pueden lograrse con las terapias para la hemofilia actualmente disponibles. Será necesaria la evaluación mediante un seguimiento a largo plazo, como parte de los ensayos clínicos y sus registros.
- Dados los avances en curso que están transformando el panorama de la atención de la hemofilia, es importante establecer sistemas para monitorear constantemente la evolución de las terapias incipientes y génicas para la hemofilia, y ponerlas a disposición de los pacientes a la mayor brevedad posible después de haber sido aprobadas por las autoridades reguladoras.
- Véanse el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos*, el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*, y el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.

1.3 Principio 3: Servicios de laboratorio y diagnóstico genético de la hemofilia

Diagnóstico y pruebas de laboratorio

- El diagnóstico y el tratamiento de la hemofilia requieren de acceso a instalaciones de laboratorio equipadas con la experiencia y los recursos adecuados para realizar con exactitud ensayos de factor y otras pruebas de coagulación.
- Los ensayos y pruebas de detección de inhibidores, hasta ahora la complicación más seria de la hemofilia, son vitales para que cualquier programa integral de tratamiento de la hemofilia pueda ofrecer tratamiento médico y la erradicación de inhibidores;[23] sin embargo, la mayoría de los centros del mundo no cuenta con la capacidad para realizar pruebas de inhibidores.
- En muchos países con recursos limitados, centros y hospitales carecen de las tecnologías y capacidades necesarias para el diagnóstico de la hemofilia. Por tanto, desarrollar o mejorar la capacidad de los laboratorios existentes para que puedan realizar pruebas de coagulación con garantía de calidad constituye una importante prioridad en estos países.[8]
- Los laboratorios de coagulación deben contar con personal de laboratorio bien capacitado y recursos apropiados, entre ellos reactivos adecuados y disponibles de manera inmediata.

- Idealmente, los laboratorios de coagulación deberían poder ofrecer servicio las 24 horas para pruebas de coagulación y ensayos de factor, y poder realizar ensayos de inhibidor de manera oportuna.[6]
- Es indispensable que exista una buena comunicación entre el laboratorio y el equipo médico que solicita las pruebas, a fin de asegurarse de que se realicen los ensayos adecuados, y de que los resultados reportados se evalúen correctamente y sean bien comprendidos.[24]
- Todos los laboratorios de coagulación deberían contar con programas de aseguramiento de la calidad y estar sujetos a valoraciones externas de la calidad.
- Véase el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio – Aseguramiento de la calidad*.

Valoración genética de la hemofilia

- La valoración genética de la hemofilia es importante para definir la biología de la enfermedad, para establecer un diagnóstico en casos difíciles, para predecir el riesgo de aparición de inhibidores, y para ofrecer diagnóstico prenatal en caso deseado. En la medida de lo posible, el análisis de genotipo debería ofrecerse a todos los pacientes con hemofilia.[9] (Véanse el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, y el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio*.)
- Las pruebas genéticas no siempre identifican la variable subyacente relacionada con el fenotipo. La asesoría genética proporcionada a la persona con hemofilia que es referida para pruebas genéticas debería subrayar esta posibilidad.
- La oportunidad de que los equipos médicos y de laboratorio discutan los resultados del análisis genético constituye un aspecto esencial del servicio de diagnóstico genético.
- Los avances en las tecnologías de genética molecular se están integrando de manera habitual a muchos laboratorios de diagnóstico genético. El análisis completo del gen *F8* o *F9* se realiza mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y secuenciación de Sanger, o secuenciación de nueva generación.[25-29] El uso de estas técnicas se está incrementando y evoluciona a nivel internacional. El método y el uso de una técnica específica dependen de la experiencia técnica y de los recursos disponibles. La asesoría genética debe incluir una extensa conversación sobre la posibilidad de hallazgos incidentales en otros genes, además de los del *F8* o *F9,* dependiendo de los métodos utilizados para la valoración.
- Véanse el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio*, el *Capítulo 4: Valoración genética*, el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*, y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos*.

1.4 Principio 4: Instrucción y capacitación en la atención de la hemofilia

Reclutamiento de especialistas médicos

- Dado que la hemofilia es un trastorno poco común para el cual la disponibilidad de atención especializada constituye un determinante crucial de la carga de la enfermedad,[30] el reclutamiento y la capacitación de especialistas médicos en el tratamiento de la hemofilia son clave para establecer, mantener e impulsar normas terapéuticas a fin de reducir la morbilidad y la mortalidad de personas con hemofilia, tanto en países con recursos suficientes, como en aquellos con recursos limitados.
- El reclutamiento de médicos, hematólogos y científicos en el área de trombosis y hemostasia para el campo de la hemofilia es indispensable para garantizar atención médica permanente y de alta calidad, junto con el reclutamiento de especialistas médicos de laboratorio, profesionales de enfermería, terapeutas físicos y ocupacionales, y otros especialistas musculoesqueléticos (ej.: cirujanos ortopedistas, reumatólogos y fisiatras), dentistas, y consejeros psicosociales. Todos ellos forman parte esencial de la atención integral y multidisciplinaria de la hemofilia, y necesitan instrucción especializada continua y experiencia para la práctica clínica en este campo.
- Igualmente importante es la instrucción sobre la hemofilia para especialistas afines, necesaria a fin de ayudar a atender problemas médicos y de salud específicos que pudieran surgir en algunos pacientes.
- Las oportunidades de mentoría y becas constituyen medios valiosos y eficaces para atraer a nuevos profesionales de la salud y retenerlos en el campo de la hemofilia.
- Un enfoque coordinado para promover la experiencia médica en el campo de la hemofilia (es decir, formación continua, capacitación, y programas de becas) basado en necesidades y prioridades locales, regionales y/o nacionales, brindará los cimientos para preservar y mejorar las normas terapéuticas.
- La colaboración entre centros de hemofilia de países con recursos limitados con los de países con recursos suficientes, y el apoyo de organismos de expertos establecidos constituyen vías eficaces para impulsar los conocimientos, la experiencia y las normas terapéuticas de la hemofilia.[8]

- A través de su programa de hermanamiento de centros de tratamiento, de su programa de ayuda humanitaria,[31] y de talleres de capacitación y formación multidisciplinarios para proveedores de atención médica,[32] la FMH trabaja en muchos países del mundo con el propósito de ayudar a desarrollar y ampliar las capacidades para el diagnóstico de laboratorio y el tratamiento de la hemofilia a nivel local, regional y nacional.
- Véanse el *Principio 7: Atención multidisciplinaria para la hemofilia*, y el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*.

1.5 Principio 5: Investigación clínica y epidemiológica

- La investigación basada en pruebas científicas en el campo de la hemofilia es muy necesaria, pero se ve obstaculizada por importantes problemas debidos al pequeño tamaño de la población de pacientes.
- Dado que la mayoría de los aspectos del tratamiento médico de la hemofilia son empíricos y carecen de pruebas científicas de alto nivel, se requieren estudios bien diseñados a fin de generar las pruebas necesarias que permitan evaluar las prácticas actuales.[8] Un esquema básico mutuo, como el de la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (CIF) de la OMS, garantiza que las disciplinas estén conectadas por el mismo modelo.
- Dadas las diferencias en las prioridades de las prácticas alrededor del mundo, es importante promover investigación médica relevante a nivel local.
- La estandarización de la valoración de resultados permitirá una comparación significativa entre estudios.[33]
- Entre las áreas prioritarias para la investigación médica en el campo de la hemofilia se cuentan la optimización de la terapia de reemplazo con factor de coagulación; una mejor comprensión y prevención de la formación de inhibidores; y la recolección de datos clínicos sobre prácticas médicas y terapias para la hemofilia existentes, terapias más novedosas como los CFC de vida media prolongada, productos hemostáticos sin factor de coagulación, y posibles terapias génicas.
- Los registros o censos de pacientes, con colaboración nacional e internacional entre centros y países, constituyen una manera eficaz de reunir datos para lograr una muestra del tamaño necesario a fin de realizar investigación médica sobre trastornos poco comunes, tales como la hemofilia.
- El Registro Mundial de Trastornos de la Coagulación de la FMH permite a los investigadores abordar importantes preguntas en torno a la atención de los pacientes, comparar niveles de atención por país, y utilizar las pruebas científicas a fin de abogar por una mejor atención para la hemofilia.[13]
- Véanse el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos*, el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*, el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*, y el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.

1.6 Principio 6: Atención de hemorragias agudas y de emergencia

- En situaciones críticas, las personas con hemofilia necesitan acceso inmediato a medicamentos y tratamiento de emergencia, así como a atención especializada en departamentos de urgencias hospitalarias.[6] La falta de experiencia y conocimientos sobre el tratamiento de la hemofilia entre profesionales médicos, particularmente en los departamentos de urgencias, puede generar graves complicaciones relacionadas con el tratamiento.[8, 34]
- Por ende, es indispensable establecer sistemas accesibles en todo momento para el tratamiento de complicaciones agudas de la hemofilia que ponen en peligro la vida o las extremidades.[8]
- Los centros de tratamiento deberían establecer protocolos para la atención de emergencia de personas con hemofilia, inclusive aquellas con inhibidores, que abarquen el tratamiento de complicaciones agudas graves, tales como hemorragia intracraneal (HIC) y otros tipos de hemorragias internas y traumatismos mayores. [8] (Véase el *Principio 9: Tratamiento de pacientes con inhibidores*.)
- Las personas con hemofilia no deberían tener que esperar en departamentos de urgencias y deberían ser valoradas inmediatamente, incluso en caso de complicaciones menos graves que pudieran empeorar mientras esperan. Una pronta intervención es imperativa.[8]
- Médicos de atención primaria y personal de CTH deben estar preparados para atender situaciones de emergencia y proporcionar indicaciones y apoyo especializado sin demora.[6]
- El uso de bases de datos nacionales o del RMTC para capturar datos relativos al tratamiento y la salud del paciente permite un mejor manejo urgente y a largo plazo de las personas con hemofilia, y el uso de dispositivos móviles digitales permite a los pacientes registrar sus hemorragias y transmitir la información a sus CTH en tiempo real.[8]
- Véanse el *Principio 7: Atención multidisciplinaria de la hemofilia*, y el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*.

1.7 Principio 7: Atención multidisciplinaria para la hemofilia

- La atención ideal de las personas con hemofilia, particularmente de quienes padecen la modalidad grave del trastorno, requiere de tratamiento y cuidados integrales administrados por un equipo de especialistas multidisciplinario.
- Entre las prioridades del tratamiento y la atención a fin de garantizar los mejores resultados de salud y de calidad de vida para las personas con hemofilia se cuentan las siguientes:[6, 8]
  - Prevención de hemorragias y daño articular;
  - tratamiento inmediato de episodios hemorrágicos, que incluya seguimiento con fisioterapia y rehabilitación;
  - atención de emergencia adecuada;
  - control del dolor adecuado;
  - tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas y de formación de inhibidores;
  - tratamiento de comorbilidades;
  - valoración psicosocial periódica, y apoyo conforme sea necesario; e
  - instrucción constante sobre tratamiento y cuidados autoadministrados para personas con hemofilia y sus familiares.

Autotratamiento y empoderamiento del paciente

- El autotratamiento, es decir, la capacidad de los pacientes de hacerse cargo del manejo diario de su salud y de sus cuidados,[5] es indispensable en la hemofilia. Las personas con hemofilia deben ser capaces de controlar sus síntomas hemorrágicos a fin de preservar su salud, la integridad de sus articulaciones y su independencia funcional.[2] El autotratamiento les permite reducir al mínimo las consecuencias a corto y largo plazo del trastorno y puede ayudar a proporcionar un sentido de normalidad y control.[35]
- Entre los componentes clave del autotratamiento de la hemofilia se cuentan los siguientes:[35]
  - Reconocimiento de hemorragias;
  - mantenimiento de un registro de hemorragias y tratamiento;
  - autoadministración de CFC o de otros productos hemostáticos;
  - autocuidado (ej.: nutrición y acondicionamiento físico) y manejo de medicamentos (ej.: mantenimiento de registros, rutinas de tratamiento, mantenimiento de suficientes productos de tratamiento, almacenamiento adecuado, reconstitución y administración de productos de tratamiento);
  - control del dolor;
  - manejo de riesgos; y
  - participación en el informe y la documentación de resultados.
- Las organizaciones de defensa de los pacientes han desempeñado un papel importante en la promoción de la atención de la hemofilia alrededor del mundo. Por ende, se debería animar y apoyar a tales organizaciones para que cubran aquellos aspectos de la atención que no cubre el sistema de salud, entre ellos énfasis en el empoderamiento del paciente y trabajo con otras agencias a fin de promover la atención.
- Véanse el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*, el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*, el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos*, y el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*.

Transición de atención pediátrica a atención adulta

- La transición de la atención pediátrica a la atención adulta, durante la cual adolescentes y adultos jóvenes con hemofilia gradualmente asumen la responsabilidad de su propia salud y del manejo de su hemofilia, puede resultar un desafío para los pacientes y sus familias.[36]
- El cumplimiento del tratamiento es un problema clave en dos puntos de la transición: Cuando los jóvenes con hemofilia empiezan la autoinfusión y, una vez más, cuando se mudan del hogar familiar y asumen la responsabilidad total de los cuidados autoadministrados.[37]
- Por ende, la atención integral de la hemofilia debería abarcar una meticulosa estrategia para la transición de la atención, que empiece en los primeros años de la adolescencia[38] y que apoye el desarrollo de habilidades de autoeficacia y autogestión en los jóvenes, incluso mecanismos de adaptación psicosocial.[37]
- Los proveedores de atención tanto pediátrica como adulta deben participar en la consideración de las necesidades individuales de los pacientes y sus familias a fin de garantizar una transición sin problemas y la mejor atención posible durante este periodo.[36]
- La participación de los adolescentes y sus cuidadores en una fase temprana del proceso de transición brinda tiempo para la aceptación y mejor comprensión de la transición del modelo de atención pediátrica al modelo de atención adulta, así como la correspondiente reasignación

de responsabilidades en la administración de la salud y en el proceso de toma de decisiones médicas.[39]
- Véanse el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Transición de atención pediátrica a atención adulta*, y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Problemas psicosociales*.

1.8 Principio 8: Terapia de reemplazo periódica (profilaxis)

- La norma terapéutica para todos los pacientes con hemofilia grave es la terapia de reemplazo periódica (profilaxis) con CFC u otros productos hemostáticos a fin de evitar hemorragias, iniciada en la primera etapa de la vida (antes de los 3 años) con el propósito de prevenir complicaciones musculoesqueléticas resultado de hemorragias recurrentes en articulaciones y músculos.[40]
- La terapia de reemplazo de factor de coagulación episódica ("a demanda") ya no debería considerarse una opción de tratamiento a largo plazo.
- La implementación de programas de profilaxis en el hogar incrementa el cumplimiento del tratamiento y permite a las personas con hemofilia llevar vidas relativamente normales. Estos programas deberían ir acompañados de instrucción a pacientes, sus familiares y proveedores de atención médica sobre las ventajas de la profilaxis y la importancia del cumplimiento de los regímenes de tratamiento.[35, 37, 41]
- La profilaxis en niños pequeños puede ser la mejor manera para que un país empiece a implementar la profilaxis universal para personas con hemofilia.[8]
- Véanse el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*, y el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*.

1.9 Principio 9: Tratamiento para pacientes con inhibidores

- La vigilancia sistemática para detectar inhibidores y el manejo integral de los inhibidores debería implementarse en el caso de personas con hemofilia A,[23] particularmente cuando los pacientes corren el mayor riesgo, durante sus primeras 20 exposiciones a los CFC (con una exposición definida como todos los CFC administrados dentro de un periodo de 24 horas[8, 42]), y a partir de ahí hasta las 75 exposiciones.[43]
- Actualmente, la mejor manera de erradicar inhibidores es mediante la terapia de inducción a la inmunotolerancia (ITI).
- Los pacientes que presentan inhibidores deberían tener acceso a la ITI y a agentes hemostáticos adecuados para el control de hemorragias, así como a intervenciones quirúrgicas, en caso necesario, en centros especializados con la experiencia relevante.[9, 23]
- Agentes de desvío o puenteo y otros productos de tratamiento adecuados deberían estar disponibles para pacientes que no responden a dosis altas de factor o a la ITI.[23, 40, 44]
- Dados los costos y otras limitaciones de las actuales modalidades de tratamiento, son necesarias la investigación y la innovación para la prevención y el tratamiento de inhibidores.[8]
- Véanse el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos*, y el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.

1.10 Principio 10: Tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas

- La prevención y el tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas en personas con hemofilia son importantes para su salud, su autonomía y su calidad de vida.
- En todos los casos de hemorragias musculoesqueléticas, el tratamiento adecuado generalmente requiere una combinación de terapia con factor de coagulación de reemplazo y fisioterapia con un fisioterapeuta experto a fin de lograr una recuperación funcional completa.[45]
- Las personas con hemofilia también deberían tener acceso a especialistas en temas musculoesqueléticos con experiencia en hemofilia (ej.: fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fisiatra, especialista en medicina física/de rehabilitación, reumatólogo, ortopedista, cirujano ortopédico), a valoraciones musculoesqueléticas anuales y monitoreo longitudinal de sus resultados musculoesqueléticos, así como a medidas preventivas o correctivas, según sea necesario.
- Si las medidas no quirúrgicas no lograran ofrecer un alivio del dolor satisfactorio y una mejor funcionalidad, podrían necesitarse intervenciones quirúrgicas para las complicaciones musculoesqueléticas. Los cirujanos ortopédicos deberían contar con capacitación específica en el tratamiento quirúrgico de pacientes con hemofilia.
- Véanse el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, y el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*.

1.11 Principio 11: Tratamiento de comorbilidades y trastornos específicos

- Complicaciones específicas y problemas de tratamiento podrían afectar a personas con hemofilia y sus familias en diferentes etapas de la vida. El tratamiento y la atención de estos problemas debería establecerse como parte de los programas nacionales para la hemofilia.

Portadoras de hemofilia

- Algunas portadoras de hemofilia experimentan problemas hemorrágicos, incluso hemorragias articulares, de manera similar a los varones; además, podrían presentar problemas femeninos específicos, tales como flujo menstrual prolongado o abundante.[46-49] Se considera que las portadoras sintomáticas tienen hemofilia leve o moderada. Por tanto, es importante incluir a un ginecólogo en el equipo de atención integral para la atención a portadoras.
- Las portadoras podrían experimentar efectos importantes en varios aspectos de su vida y por ende requieren de atención especializada específica para aspectos reproductivos, entre ellos asesoría genética, pruebas genéticas, planificación y diagnóstico prenatal, pruebas a recién nacidos, y asesoría psicosocial.
- Véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Portadoras*.

Cirugía y otros procedimientos invasivos

- Cirugías y otros procedimientos invasivos presentan riesgos particulares para los pacientes con hemofilia; no obstante, estos procedimientos pueden realizarse de manera segura con un apoyo de laboratorio adecuado, una cuidadosa planificación preoperatoria, una hemostasia apropiada con cantidades suficientes de CFC y otros productos hemostáticos durante y después de la cirugía, y recuperación y rehabilitación posoperatorias óptimas.
- Por tanto, centros de tratamiento y hospitales deberían establecer protocolos para garantizar que las personas con hemofilia, con o sin inhibidores, tengan acceso inmediato a estos servicios en caso de cirugías tanto de emergencia como programadas.
- Véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.

Tratamiento de comorbilidades

- Una mejor esperanza de vida en la hemofilia ha generado mayor interés en trastornos relacionados con la edad, con cada vez mayores informes de enfermedad cardiovascular, hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular en adultos con hemofilia.[50-54]
- El tratamiento de comorbilidades, particularmente enfermedades cardiovasculares, constituye uno de los desafíos más importantes.[50]
- Si bien la mayor parte de las pruebas científicas sugieren que la hemofilia, por lo menos en su modalidad grave, protege parcialmente contra infartos al miocardio, derrames cerebrales y tromboembolismos venosos, los riesgos cardiovasculares típicos podrían seguir estando presentes y provocar enfermedades a pesar del defecto de coagulación.[50, 55]
- Las personas con hemofilia son igualmente propensas, o incluso más propensas, que la población en general a presentar obesidad, hipertensión y diabetes.[50]
- Son necesarias estrategias preventivas para identificar a personas con hemofilia con mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares en la vida adulta.[56]
- Véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Comorbilidades*.

Problemas médicos relacionados con el envejecimiento

- Conforme envejecen, las personas con hemofilia requieren instrucción y estrategias preventivas para reducir los riesgos y efectos de las morbilidades relacionadas con la edad.
- El equipo de hemofilia debería participar de cerca en la planificación y el manejo de la atención especializada para personas con hemofilia con comorbilidades y cualesquiera complicaciones relacionadas con el envejecimiento, a fin de facilitar una estrecha consulta y acuerdo sobre los planes de tratamiento.
- Los pacientes de edad avanzada con hemofilia deberían recibir tratamiento de la misma manera que se administra a sus iguales de la población general, excepto por la necesaria corrección adicional con CFC de la hemostasia alterada.[50]
- Los servicios especialistas deberían estar bien versados en el tratamiento de hemorragias y los requisitos de tratamiento específicos para personas con hemofilia.[8]
- Véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Problemas médicos relacionados con el envejecimiento*.

Tratamiento de infecciones transmitidas por transfusiones

- Las infecciones transmitidas por transfusiones, particularmente las causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C, anteriormente han constituido importantes complicaciones en el tratamiento de la hemofilia.

- Es absolutamente imperativo garantizar que los actuales productos de terapia de reemplazo hayan sido sometidos a pruebas e inactivación viral suficientes para evitar cualquier posibilidad de transmisión de tales infecciones.
- Si bien el tratamiento de estas enfermedades no se abordará más en estas guías dada la eficacia de las actuales terapias antivirales para ambos padecimientos, es importante que los servicios relevantes sean universalmente accesibles para todos los pacientes con hemofilia que los necesiten.[57]

1.12 Principio 12: Valoración de resultados

- En el tratamiento de la hemofilia, la valoración de resultados se refiere al uso de herramientas específicas diseñadas para monitorear el curso de la enfermedad de una persona y para medir las consecuencias de la enfermedad y su tratamiento (por ejemplo; la eficacia de la terapia hemostática y las complicaciones correspondientes).[33]
- Para garantizar que se evalúen todas las consecuencias del trastorno, la valoración de resultados debería seguir el modelo CIF de la OMS.[58, 59]
- La valoración de resultados validada y estandarizada es necesaria para el manejo clínico de pacientes individuales, para evaluar la calidad de la atención proporcionada, y para fines de investigación o cabildeo.[33]
- El indicador más importante de la eficacia de la terapia hemostática es la frecuencia de las hemorragias, particularmente de hemorragias articulares y musculares. La frecuencia hemorrágica es el principal parámetro para decisiones de tratamiento y también se utiliza como pronóstico de resultados musculoesqueléticos a largo plazo.[6]
- En la atención de la hemofilia, el impacto de las hemorragias en el sistema musculoesquelético y otros sistemas se mide a través de varios parámetros, entre ellos estructura y función corporal, y actividades y participación. Todos estos parámetros podrían resultar afectados por factores contextuales tales como factores ambientales, personales y económicos.[33]
- Se utilizan múltiples herramientas médicas y radiológicas para valorar el estado de articulaciones y grupos musculares específicos. La medición de actividades y participación puede ser ya sea autorreportada u observada.[6, 60]
- El desarrollo continuo de herramientas de medición y valoración específicas para la hemofilia ofrece a médicos y pacientes oportunidades para comprender y evaluar mejor la naturaleza de las insuficiencias y limitaciones funcionales relacionadas con el trastorno.[8, 60]
- En años recientes, cada vez con mayor frecuencia, autoridades de salud, entre ellas organismos evaluadores de tecnologías de la salud, se apoyan en datos reportados por los pacientes para evaluar los beneficios de las intervenciones sanitarias.[61]
- A pesar de la disponibilidad de numerosas opciones de valoración, todavía queda por definir un conjunto básico de medidas para la valoración de resultados en la hemofilia. Idealmente, dicho conjunto básico debería ser aplicable a las realidades clínicas y culturales del tratamiento de la hemofilia a escala mundial.[12, 13]
- Véase el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.

Referencias

1. WHO Hereditary Diseases Programme. *Report of a Joint WHO/WFH Meeting on the Possibilities for the Prevention and Control of Haemophilia, Geneva, 26-28 March 1990*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. https://apps.who.int/iris/handle/10665/60986. Accessed January 14, 2020.
2. WHO Human Genetics Programme. *Delivery of Treatment for Haemophilia: Report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11–13 February 2002*. London, UK: World Health Organization; 2002. https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792. Accessed January 14, 2020.
3. World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1. Accessed January 14, 2020.
4. Global Conference on Primary Health Care. *Global Conference on Primary Health Care: Declaration of Astana*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf. Accessed January 14, 2020.
5. WHO Regional Office for Europe, Health Services Delivery Programme. *Integrated Care Models: An Overview (Working Document)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. https://web-prod.who.int/primary-health/conference-phc/declaration. Accessed January 14, 2020.
6. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
7. Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. 2000;6(3):131-134.
8. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(3):366-375.
9. Council of Europe, Committee of Ministers. *Resolution CM/Res(2017)43 on Principles Concerning Haemophilia Therapies (Replacing Resolution CM/Res(2015)3)*. Council of Europe, Committee of Ministers: Strasbourg, France; 2017. https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2017_43_on_principles_concerning_haemophilia_therapies.pdf. Accessed November 14, 2019.
10. Evatt B. *Guide to Developing a National Patient Registry*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005. https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1288.pdf. Accessed November 14, 2019.
11. Keipert C, Hesse J, Haschberger B, et al. The growing number of hemophilia registries: quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):492-501.
12. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.

13. World Federation of Hemophilia. *World Bleeding Disorders Registry*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia website; 2019. https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry. Accessed October 22, 2019.
14. Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. *Hematology*. 2019;24(1):39-48.
15. European Medicines Agency, Pharmacovigilance and Epidemiology and Regulatory and Science Management Departments. *Report on Haemophilia Registries—Workshop 8 June 2018*. London, UK: European Medicines Agency; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop_en.pdf. Accessed April 18, 2020.
16. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf. Accessed November 14, 2019.
17. O'Mahony B. *Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2015. https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1294.pdf. Accessed October 24, 2019.
18. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
19. van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? *Haemophilia*. 2017;23(4):494-496.
20. World Federation of Hemophilia. *WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2019. https://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/. Accessed September 25, 2019.
21. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;382(1):29-40.
22. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2215-2227.
23. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):66.
24. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):21-29.
25. Al-Allaf FA , Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
26. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
27. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
28. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
29. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
30. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
31. Pierce GF, Haffar A, Ampartzidis G, et al. First-year results of an expanded humanitarian aid programme for haemophilia in resource-constrained countries. *Haemophilia*. 2018;24(2):229-235.
32. Giangrande PL, Black C. World Federation of Haemophilia programs in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):555-560.
33. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
34. Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(3):e126-e131.
35. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
36. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
37. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
38. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):848-857.
39. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
40. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-398.
41. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*. 2016;22(4):499-506.
42. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
43. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
45. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
46. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170(2):223-228.
47. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
48. Osooli M, Donfield SM, Carlsson KS, et al. Joint comorbidities among Swedish carriers of haemophilia: a register-based cohort study over 22 years. *Haemophilia*. 2019;25(5):845-850.
49. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
50. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
51. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
52. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016;53(1):35-39.
53. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
54. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.

55. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv*. 2018;2(11):1325-1333.
56. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
57. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia*. 2017;23(2):180-181.
58. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. World Health Organization; 2001. https://www.who.int/classifications/icf/en/. Accessed November 5, 2019.
59. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA , Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. New York, United States: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
60. Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):184-192.
61. Porter I, Goncalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res*. 2016;5(5):507-519.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de *Información de apoyo*.

2 ATENCIÓN INTEGRAL DE LA HEMOFILIA

Elena Santagostino[1] | Alison Dougall[2] | Mathieu Jackson[3] | Kate Khair[4] | Richa Mohan[5] | Kim Chew[6] | Augustas Nedzinskas[7] | Margareth C. Ozelo[8] | H. Marijke van den Berg[9] | Glenn F. Pierce[10] | Alok Srivastava[11]

[1]Centro de Hemofilia y Trombosis Angelo Bianchi Bonomi, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia, y Sobi, Basilea, Suiza
[2]División de Cuidados Especiales de Salud Odontológica Infantil y Pública, Escuela de Ciencias Odontológicas, Trinity College, Hospital Universitario Odontológico de Dublín, Dublín, Irlanda
[3]Centro de Excelencia en Alianza con Pacientes y el Público, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canadá
[4]Centro para la Investigación de Resultados y Experiencias en Salud Infantil, Unidad de Investigación de Enfermedades y Discapacidades (ORCHID), y Hospital Infantil de la Calle Great Ormond, Londres, Reino unido
[5]Empowering Minds Sociedad para la Investigación y el Desarrollo, Nueva Delhi, India
[6]Kuala Lumpur, Malasia
[7]Ariogala, Lituania
[8]INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidad de Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brasil
[9]PedNet Fundación para la Investigación de la Hemofilia, Baarn, Países Bajos
[10]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[11]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

2.1 | Introducción

- La hemofilia es un trastorno de la coagulación poco común, ligado al cromosoma X, caracterizado por una deficiencia de factor de coagulación VIII (FVIII), conocido como hemofilia A, o de factor IX (FIX), conocido como hemofilia B. Las deficiencias de factor son resultado de variantes patogénicas en los genes de factor de coagulación *F8* y *F9*.
- Los mejores cálculos de la prevalencia de la hemofilia, basados en datos de los registros nacionales de pacientes más confiables y en recientes sondeos mundiales anuales de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), señalan que el número esperado de varones con hemofilia a escala mundial es de 1,125,000, la mayoría de los cuales permanece sin recibir diagnóstico, entre ellos un estimado de 418,000 varones con hemofilia grave.[1]

Hemofilia A y B

- La hemofilia A es mucho más común que la hemofilia B. Se calcula que la hemofilia A corresponde al 80%-85% de todos los casos de hemofilia; se calcula que la hemofilia B corresponde al 15%-20% de todos los casos de hemofilia. El cálculo de la prevalencia al nacer es de 24.6 casos por 100 000 varones, para todo tipo de gravedad de la hemofilia A (9.5 casos para la hemofilia A grave) y de 5.0 casos por 100 000 varones para todo tipo de gravedad de la hemofilia B (1.5 casos para la hemofilia B grave).[1] El cálculo de la prevalencia es de 17.1 casos por 100 000 varones, para todo tipo de gravedad de la hemofilia A (6.0 casos para la hemofilia A grave) y de 3.8 casos por 100 000 varones para todo tipo de gravedad de la hemofilia B (1.1 casos para la hemofilia B grave).[1]
- La hemofilia generalmente se hereda a través de un cromosoma X con una mutación en el gen *F8* o *F9*. No obstante, ambos genes *F8* y *F9* son proclives a nuevas mutaciones, y alrededor del 30% de todos los casos son resultado de variantes genéticas espontáneas. Hay estudios prospectivos que reportan que más del 50% de personas recién diagnosticadas con hemofilia grave no tiene un historial familiar previo de hemofilia.[2,3]
- La hemofilia generalmente solo afecta a varones que heredan un cromosoma X materno afectado. Las mujeres con hemofilia (FVIII o FIX <40 IU/dL) son poco comunes; en tales casos, ambos cromosomas X están afectados, o uno está afectado y el otro está inactivo. A una mujer con un cromosoma X afectado se le denomina portadora de la hemofilia.[4]
- Hemorragias, complicaciones musculoesqueléticas y otras secuelas de la hemofilia habitualmente solo ocurren en varones con hemofilia, pero podrían llegar a presentarse en algunas portadoras. Dado que los niveles basales de factor en las portadoras podrían ser normales o presentar

una reducción variable, los síntomas y complicaciones de la hemofilia son menos comunes en mujeres, y estos a menudo son pasados por alto y no diagnosticados; las hemorragias articulares en portadoras con frecuencia no son reconocidas, generando resultados articulares deficientes debido a problemas articulares no diagnosticados. Son necesarios un mejor diagnóstico y tratamiento de los problemas hemorrágicos en portadoras. (Véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Portadoras*.)

Diagnóstico clínico

- Debería sospecharse hemofilia en personas que presentan un historial de los siguientes síntomas:
  - Propensión a hematomas (moretones);
  - hemorragias "espontáneas" (es decir, hemorragias sin razón aparente/conocida), particularmente en articulaciones, músculos y tejidos blandos;
  - hemorragias excesivas posteriores a traumatismos o cirugías.
- Los síntomas precoces de hemorragias articulares en niños muy pequeños constituyen un indicador clave de hemofilia grave.[5] (Véase también *Manifestaciones hemorrágicas*, más abajo.)
- Si se sospechara hemofilia, el médico debería obtener el historial de hemorragias del paciente, y el historial familiar de hemorragias anormales o inexplicables que pudieran haber presentado cualquiera de los hermanos o de los parientes maternos varones (es decir, primo, tío o abuelo maternos) a fin de evaluar patrones hereditarios y apoyar el diagnóstico.
- El diagnóstico exacto de la hemofilia es indispensable para documentar el tratamiento adecuado. Un diagnóstico definitivo de hemofilia se basa en un ensayo de factor para demostrar la deficiencia de FVIII o FIX.
- Véanse el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio* y el *Capítulo 4: Valoración genética*.

Manifestaciones hemorrágicas

- El fenotipo característico de la hemofilia es la tendencia hemorrágica. La gravedad de las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia generalmente se correlaciona con el grado de deficiencia de factor de coagulación (véase el Cuadro 2-1).
- Las personas con hemofilia leve podrían no necesariamente presentar hemorragias anormales o prolongadas hasta que experimenten un traumatismo grave o se sometan a cirugía.
- Las personas con hemofilia grave generalmente presentan hemorragias en articulaciones, músculos y órganos internos (véanse los cuadros 2-2 y 2-3).
- En recién nacidos y niños menores de 2 años con hemofilia grave, los tipos de hemorragias comunes abarcan los siguientes:[6, 7]
  - Hemorragias intramusculares y en tejidos blandos;
  - hemorragias relacionadas con un procedimiento médico (ej.: venopunción, colocación de línea central, circuncisión, punción de talón neonatal);
  - hemorragias mucocutáneas (ej.: oral, nasal);
  - hemorragia extracraneal.
- Algunos tipos de hemorragias pueden poner en peligro la vida y requerir atención médica y tratamiento inmediatos.
- Véanse el *Cuadro 2-2* y el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*.

Instrucción del paciente/cuidador

- Las personas con hemofilia y sus familiares/cuidadores primarios deberían recibir instrucción integral sobre la atención de la hemofilia, especialmente sobre prevención y tratamiento de hemorragias y manejo de complicaciones musculoesqueléticas, así como capacitación en habilidades esenciales de automanejo, incluso reconocimiento de hemorragias, autotratamiento, registro de datos, cuidados dentales y manejo de riesgos.[10, 11] (Véase la sección *2.5 Terapia en el Hogar – Automanejo*, más abajo.)

Cuadro 2-1. Relación entre la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación[8]

Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Grave	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.
Moderada	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.
Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-<40% de lo normal	Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.

2.2 | Atención Integral

- La atención integral de la hemofilia comprende servicios médicos multidisciplinarios necesarios para el diagnóstico, tratamiento y manejo del trastorno y sus complicaciones. Estos servicios generalmente son administrados por un centro de tratamiento de hemofilia o por un centro de atención integral de la hemofilia, como se describe en el *Capítulo 1: Principios de la atención – Principio 1: Coordinación nacional y administración de la atención de la hemofilia*. La atención integral fomenta la salud física, el bienestar psicosocial, y la calidad de vida de las personas con hemofilia, y reduce la morbilidad y la mortalidad.[11-13] Debería abarcar una atención centrada en la familia, particularmente el diagnóstico y tratamiento de portadoras.[11, 14]

Componentes clave de la atención integral

- La hemofilia es un trastorno hereditario poco común, de diagnóstico y tratamiento complejo. La atención ideal, particularmente para personas con la forma grave del trastorno, requiere acciones que van más allá del tratamiento de hemorragias agudas.
- Las prioridades en el tratamiento y la atención de la hemofilia abarcan las siguientes:[10, 11]
  - Prevención de hemorragias y daños articulares;
  - tratamiento inmediato de episodios hemorrágicos, que incluya fisioterapia y rehabilitación articular posteriores a hemorragias;
  - control del dolor;
  - tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas;
  - prevención y tratamiento de inhibidores;
  - tratamiento de comorbilidades;
  - cuidados dentales;
  - valoraciones de calidad de vida y apoyo psicosocial;
  - asesoría y diagnóstico genéticos;
  - instrucción y apoyo continuos a pacientes/familiares cuidadores.
- La atención de emergencia debería estar disponible en todo momento, con los siguientes servicios y recursos escenciales:[10, 11]
  - Servicios de laboratorio de coagulación, con capacidad de realizar ensayos de factor de coagulación y pruebas de inhibidores exactos y precisos;
  - administración de concentrados de factor de coagulación (CFC), ya sea derivados de plasma viralmente inactivados o recombinantes, así como de otros agentes hemostáticos tales como desmopresina (DDAVP) y agentes antifibrinolíticos [ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico (AEAC)] cuando se encuentren disponibles;
  - administración de hemocomponentes seguros, tales como plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado, si se hubieran sometido a pruebas adecuadas de detección y/o inactivación viral, en caso de que no hubiera CFC disponibles;
  - enyesado y/o entablillado, y dispositivos de movilidad/apoyo, según sea necesario.
- Véase el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos*.

Cuadro 2-2. Sitios de las hemorragias en hemofilia[9]

Grave	• Articulaciones (hemartrosis) • Músculos, particularmente compartimentos profundos (iliopsoas, pantorrilla, antebrazo) • Membranas mucosas de boca, nariz y tracto genitourinario
Que ponen en peligro la vida	• Intracraneal • Cuello/garganta • Gastrointestinal

Cuadro 2-3 Frecuencia aproximada de hemorragias en diferentes sitios

Sitio de la hemorragia	Frecuencia aproximada
Articulaciones • Más comunes en articulaciones en bisagra o gínglimos: tobillos, rodillas, codos • Menos comunes en articulaciones multiaxiales: hombros, muñecas, caderas	70-80%
Músculos	10-20%
Otros sitios (hemorragias mayores)	5-10%
Sistema nervioso central	<5%

Equipo de atención integral

- Las extensas necesidades de las personas con hemofilia y sus familiares se satisfacen mejor a través de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, con conocimientos y experiencia en el tratamiento de la hemofilia, de acuerdo con prácticas y protocolos aceptados, y con normas terapéuticas nacionales, si las hubiera.[10, 15, 16]

Alianza y toma de decisiones entre pacientes y proveedores de atención médica

- Las personas con hemofilia se consideran miembros esenciales y únicos del equipo de atención integral quienes, a través del automanejo cotidiano de su trastorno, se convierten en expertos y aliados en la atención de su propia hemofilia.
- Es importante involucrar a los pacientes (y a sus padres/cuidadores) en el proceso de toma de decisiones; incorporar sus preferencias particulares, valores y experiencias personales;[17] y obtener su acuerdo con planes de tratamiento y manejo a corto y largo plazo. Todas las partes deberían intervenir en un proceso de toma de decisiones verdaderamente compartidas mediante conversaciones documentadas sobre las opciones médicas disponibles y los resultados esperados, inclusive recomendaciones de guías basadas en pruebas científicas, ventajas y riesgos de las diferentes opciones, e inquietudes y valores expresados por el paciente y los cuidadores.[18] Deberían trabajar juntos en la preparación y actualización periódica de guías de tratamiento individualizadas que el paciente/cuidador puedan consultar según lo necesiten y compartir con otras personas que participen en la atención.
- Cada vez con mayor frecuencia, los pacientes no solo son miembros activos de su propio equipo de atención médica, sino que se están convirtiendo en aliados integrales del equipo médico, quienes también participan en actividades de investigación, instrucción médica y capacitación estudiantil, en reconocimiento del valor de su comprensión y experiencia particulares.[17]

Equipo multidisciplinario

- El equipo básico habitualmente está conformado por los siguientes profesionales: Director médico, coordinador(a) de enfermería, fisioterapeuta, especialista de laboratorio, y consejero(a) psicosocial; todos deberían estar específicamente capacitados en este campo.
  - El director médico (generalmente un hematólogo pediatra y/o para adultos o un médico con capacitación y experiencia en el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación) supervisa el tratamiento del paciente, que abarca solicitar pruebas diagnósticas de laboratorio, recetar tratamiento y monitorear la salud y las necesidades médicas del paciente.
  - El(la) coordinador(a) de enfermería, quien debería contar con capacitación en el tratamiento de pacientes con trastornos de la coagulación, coordina la administración de la atención por parte del equipo multidisciplinario; instruye a pacientes y sus familiares; proporciona capacitación para la terapia en el hogar y otros aspectos de la atención; se encarga de la valoración de los pacientes e instituye la atención inicial, según sea adecuado.
  - El fisioterapeuta desempeña un papel importante para instruir a las personas con hemofilia y sus cuidadores sobre medidas preventivas; facilita la recuperación funcional completa después de cada hemorragia; y asesora a los pacientes sobre el mantenimiento de su salud musculoesquelética.[19] Otros especialistas musculoesqueléticos (es decir, terapeuta ocupacional, fisiatra, especialista en medicina física/de rehabilitación, reumatólogo, ortopedista, cirujano ortopédico) proporcionan tratamiento para padecimientos musculoesqueléticos específicos.
  - El especialista de laboratorio realiza pruebas de sangre especializadas a fin de establecer el diagnóstico y monitorear la terapia, entre ellas pruebas de coagulación de la sangre, ensayos de factor, y ensayos de inhibidores.
  - El(la) consejero(a) psicosocial [de preferencia un(a) trabajador(a) social o psicólogo(a)] realiza valoraciones psicosociales y ofrece asesoría y o referencias a recursos comunitarios.
- Los papeles que desempeñan los miembros del equipo básico podrían variar en diferentes centros, dependiendo de la disponibilidad y experiencia del personal capacitado y de la organización de los servicios en el centro.
- El equipo de atención integral también debería incluir o tener acceso a dentistas con experiencia en el campo de la hemofilia, y a otros especialistas, según sea necesario, a fin de atender problemas médicos y de salud específicos que algunas personas con hemofilia o portadoras pudieran experimentar. Entre estos especialistas se cuentan los siguientes:
  - Especialista en dolor crónico;
  - farmacéutico;
  - genetista;
  - hepatólogo;
  - especialista en enfermedades infecciosas;
  - inmunólogo;
  - ginecobstetra;
  - consejero vocacional.
- Podrían necesitarse otros especialistas para atender comorbilidades relacionadas con la edad, el estilo de vida u otras circunstancias. (Véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Comorbilidades*.)

- Los protocolos de tratamiento médico detallados son indispensables a fin de garantizar la continuidad de la atención en caso de cambios de personal en el equipo de cuidados integrales.[10, 15, 16]
- Para fomentar los conocimientos y la experiencia en el campo de la hemofilia, mentorías y becas pueden ofrecer oportunidades para reclutar profesionales médicos en esta área e impulsar los conocimientos médicos.

RECOMENDACIÓN 2.2.1:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda la administración coordinada de atención integral por parte de un equipo multidisciplinario de profesionales médicos con conocimientos y experiencia en el campo de la hemofilia.**
- **Observación: Los miembros básicos del equipo de atención integral deberían abarcar los siguientes: Director médico, coordinador(a) de enfermería, especialista musculoesquelético, especialista de laboratorio médico, especialista psicosocial, y el paciente y sus familiares/cuidadores. Los papeles que desempeñan los miembros del equipo básico podrían variar en diferentes centros, dependiendo de la disponibilidad y experiencia del personal capacitado y de la organización de los servicios en el centro. BC**

RECOMENDACIÓN 2.2.2:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda la disponibilidad y el acceso a los siguientes servicios:**
  - **Atención de emergencia adecuada en todo momento;**
  - **un laboratorio de coagulación capaz de realizar ensayos de factor de coagulación y pruebas de inhibidores;**
  - **concentrados de factor de coagulación (CFC) adecuados, ya sea derivados de plasma o recombinantes, así como otros agentes hemostáticos, tales como desmopresina (DDAVP), emicizumab y antifibrinolíticos;**
  - **hemocomponentes seguros, tales como plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado que hayan sido adecuadamente sometidos a pruebas de detección y/o inactivación viral, si no hubiera CFC disponibles;**
  - **enyesado y/o entablillado para inmovilización y dispositivos de movilidad/apoyo, conforme sea necesario;**
  - **acceso a otros especialistas para atender problemas médicos y de salud específicos que algunas personas pudieran tener, conforme sea necesario. BC**

RECOMENDACIÓN 2.2.3:

- **Para todos los pacientes con hemofilia, la FMH sugiere la preparación de protocolos de tratamiento médico escritos a fin de garantizar la continuidad de la atención en caso de cambios en el personal de la clínica. BC**

Funciones de un programa de atención integral

- Un programa de atención integral ayuda a implementar los principios clave de la atención integral de la hemofilia. Las funciones básicas se describen aquí.

Coordinación y administración de la atención

- Un programa de atención integral permite la coordinación centralizada de la atención entre una variedad de especialidades, instalaciones y servicios multidisciplinarios, y la administración de atención hospitalaria (estancias en el hospital) y ambulatoria (consultas y otras visitas a la clínica) para los pacientes y sus familias.
- Las personas con hemofilia requieren valoración y monitoreo periódicos de su trastorno y circunstancias. Deberían ser evaluados por lo menos una vez al año; quienes padecen hemofilia leve o moderada podrían requerir un monitoreo menos frecuente.[20]
- Las referencias o derivaciones a otros servicios (ej.: dentista, cirugía, ginecobstetricia), incluso la comunicación del plan de administración de la atención a todos los tratantes y las instalaciones de atención, se organizan a través del programa, lo que ayuda a garantizar que los pacientes reciban atención ideal de especialistas con experiencia adecuada en hemofilia. En la planificación y coordinación de los procedimientos deben participar pacientes/familiares cuidadores, en consulta con todos los especialistas necesarios (ej.: en caso de cirugía, el anestesiólogo, el cirujano y el personal de cirugía, incluso el personal de enfermería).[20-22]
- Es indispensable la colaboración constante con pacientes y familiares cuidadores a fin de preparar, auditar y refinar el plan de administración de cuidados integrales.

RECOMENDACIÓN 2.2.4:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda un chequeo de salud multidisciplinario que incluya valoraciones hematológica, musculoesquelética y de calidad de vida por parte de los miembros del equipo**

básico de atención integral, por lo menos una vez al año (cada 6 meses, en el caso de niños).

- **Observación: Centros más pequeños y médicos familiares pueden proporcionar atención primaria y tratamiento para algunas complicaciones de la hemofilia, en consulta frecuente con el centro de atención integral de la hemofilia, particularmente en el caso de pacientes que viven a grandes distancias del centro de tratamiento de hemofilia.** **BC**

Registro o censo de pacientes y recolección de datos

- El programa de atención integral facilita la recolección centralizada de datos de los pacientes, sobre sitios de las hemorragias, tipos y dosis de tratamiento administrado, complicaciones del tratamiento, y valoración a largo plazo de resultados musculoesqueléticos y de otro tipo, así como resultados reportados por los pacientes (ej.: actividades relacionadas con hemorragias, dolor crónico y agudo, ausentismo escolar o laboral, impacto de la hemofilia en actividades de la vida cotidiana). El Registro Mundial de Trastornos de la Coagulación (RMTC) de la FMH es una plataforma en línea que centros de tratamiento de hemofilia de todo el mundo pueden utilizar para recolectar tales datos con el propósito de monitorear los resultados de los pacientes y orientar el ejercicio de la medicina.[23]
- Los registros de los pacientes deberían mantenerse con apego a la legislación sobre confidencialidad y otros reglamentos nacionales, idealmente en un censo de pacientes computarizado que personal designado de la clínica actualice con regularidad, con aportaciones directas o indirectas de los pacientes.
- La recolección sistemática de datos también sirve para facilitar la auditoria de los servicios proporcionados por el centro de tratamiento de hemofilia, con el objetivo de mejorar la administración de la atención y para ayudar al paciente a un mejor manejo de su trastorno.
- Véanse el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos*, el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*, y el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.

RECOMENDACIÓN 2.2.5:

- **Para todos los pacientes con hemofilia, la FMH recomienda la recolección sistemática de datos en registros de pacientes, de ser posible, a fin de documentar la asignación de recursos, apoyar la mejora de la administración de los servicios de atención, y fomentar la colaboración entre centros para compartir datos y realizar investigación.** **BC**

Investigación médica

- En la medida de lo posible debería realizarse investigación básica y clínica de la hemofilia. Dado que el número de pacientes con hemofilia en centros individuales pudiera ser limitado, la mejor manera de realizar investigación médica es en colaboración con otros centros de hemofilia y grupos nacionales de pacientes, tales como las organizaciones nacionales miembros (ONM) de la FMH.

Instrucción y apoyo a pacientes/cuidadores

- Cuando se encuentre disponible, debería proporcionarse instrucción y capacitación sobre terapia en el hogar, la cual idealmente debería incluir supervisión de la observancia del tratamiento.
- Debería proporcionarse apoyo constante a familias y proveedores de cuidados, que incluya la identificación de recursos y/o el desarrollo de estrategias que les permitan adaptarse a vivir con la hemofilia.
- Entre los posibles desafíos que pacientes y familiares podrían enfrentar en la vida cotidiana, particularmente los relacionados con el tratamiento de hemorragias, se cuentan los siguientes:
  - Cambios relacionados con diferentes etapas del crecimiento y desarrollo (particularmente adolescencia y envejecimiento).
  - Observancia de un régimen médico complejo que incluye infusiones IV frecuentes, en medio de otras necesidades familiares concurrentes[24].
  - Problemas relacionados con la escuela y/o el trabajo.
  - Problemas de salud mental y psicosocial.
  - Problemas hemorrágicos y cuestiones reproductivas en portadoras.
- En colaboración con organizaciones de pacientes con hemofilia, un programa de atención integral ayuda a fomentar y/o facilitar grupos de apoyo de hemofilia, talleres educativos y actividades recreativas tales como campamentos para personas con hemofilia.
- Véanse las secciones *2.5 Terapia en el hogar*, y *2.8 Transición de atención pediátrica a atención adulta*, más abajo, así como el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos*.

RECOMENDACIÓN 2.2.6:

- **La FMH recomienda que se proporcione instrucción adecuada a personas con hemofilia, sus familiares y otros proveedores de cuidados a fin de permitir el automanejo y una suficiente comprensión de la enfermedad para la prevención de hemorragias y sus complicaciones, y para la planificación de la vida.** **BC**

RECOMENDACIÓN 2.2.7:

- **Para personas con hemofilia y sus familiares, la FMH recomienda la promoción y/o facilitación de actividades educativas y recreativas en colaboración con organizaciones de pacientes, a fin de proporcionar actividades para descubrir nuevos intereses y capacidades, y para establecer una red de apoyo con diversos miembros de la comunidad de hemofilia.** BC

2.3 | Acondicionamiento y actividad física

- La actividad física es importante para fomentar el desarrollo neuromuscular normal y el acondicionamiento físico.[19]
- Las personas con hemofilia pueden tener un mayor riesgo de densidad mineral ósea baja, en comparación con la población en general, debido a factores de riesgo que incluyen la gravedad de la hemofilia, la artropatía hemofílica y la inmovilidad que esta conlleva.[25] Las maneras de fomentar una buena salud ósea abarcan la prevención de hemartrosis, el ejercicio constante, y un consumo adecuado de vitamina D y calcio.[26, 27]
- En el caso de personas con disfunción musculoesquelética importante deberían fomentarse actividades de carga del peso corporal que promuevan el desarrollo y el mantenimiento de una buena densidad ósea, en la medida en la que la salud articular lo permita.[26]
- La selección de actividades debería reflejar las preferencias/intereses del paciente, su condición física y habilidad, los contextos locales y los recursos disponibles.
- Deberían fomentarse deportes sin contacto, tales como natación, caminata, carrera a ritmo lento (*jogging*), golf, bádminton, tiro con arco, ciclismo, remo, navegación, y tenis de mesa.
- No se recomiendan deportes de alto contacto y colisión, tales como fútbol, hockey, rugby, boxeo y lucha, ni actividades de alta velocidad como carreras de motocross y esquiar, debido a las posibilidades de lesiones que pongan en peligro la vida, a menos que la persona esté recibiendo profilaxis adecuada para cubrir tales actividades y se encuentre bien informada sobre los riesgos potenciales.
- Todas las personas con hemofilia que practiquen deportes de contacto deberían utilizar protectores bucales hechos a la medida a fin de evitar traumatismos y lesiones en dientes y tejidos blandos orales.[28]
- Deberían fomentarse programas deportivos organizados más que actividades deportivas no estructuradas, que podrían carecer de la supervisión y el equipo protector adecuados.
- Idealmente, las personas con hemofilia (o sus familiares cuidadores) deberían consultar a un fisioterapeuta antes de participar en nuevos deportes y actividades físicas, a fin de abordar su conveniencia, el equipo protector necesario, la profilaxis (cobertura de factor y otras medidas), y las habilidades físicas necesarias antes de iniciar la actividad. Esto es particularmente importante si la persona tiene hemorragias recurrentes en cualquier articulación (es decir, articulación diana).[29]
- La instrucción constante a pacientes/cuidadores sobre las implicaciones físicas de una actividad determinada en relación con la hemofilia (es decir, flexión articular, traumatismo articular o muscular) es importante, de manera que puedan tomar decisiones informadas, adaptar su automanejo como corresponda y gestionar adecuadamente la manera en la que participan en deportes y actividades físicas.
- Las articulaciones diana pueden protegerse con férulas o entablillados durante la actividad física, particularmente cuando no se proporciona cobertura con factor de coagulación.[30, 31]
- Véanse el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas* y el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*.

RECOMENDACIÓN 2.3.1:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda fomentar la actividad y el acondicionamiento físicos habituales, con atención particular en el mantenimiento de la salud ósea, el fortalecimiento de músculos, la coordinación, el funcionamiento físico, un peso corporal saludable y una autoestima positiva.** BC

RECOMENDACIÓN 2.3.2:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda fomentar los deportes sin contacto. Los deportes de alto contacto y colisión, y las actividades de alta velocidad deberían evitarse a menos que la persona se encuentre bajo un régimen profiláctico adecuado para cubrir tales actividades, y se encuentre adecuadamente informada de los riesgos potenciales y otras medidas protectoras necesarias.**
- **Observación: La selección de actividades deportivas debería tomar en cuenta la condición física y habilidad de la persona, sus preferencia e intereses, las costumbres locales y los recursos disponibles.** BC

RECOMENDACIÓN 2.3.3:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda consultar a un fisioterapeuta u otro especialista**

musculoesquelético antes de participar en deportes y actividades físicas, a fin de abordar su conveniencia específicamente en relación con la situación de la persona y la necesidad de habilidades físicas y/o equipo de protección específicos. BC

2.4 | Tratamiento complementario

- Las terapias complementarias son importantes en el tratamiento de hemorragias, especialmente cuando las terapias de coagulación y los agentes hemostáticos se encuentran limitados (o no están disponibles), y podrían reducir la cantidad de producto de tratamiento requerida.
- Las medidas de primeros auxilios constituyen un componente clave del tratamiento complementario. Además de CFC para incrementar los niveles de factor (o de DDVAP en casos de hemofilia A leve), los principios conocidos como PRICE por su sigla en inglés (*protection* o protección, *rest* o reposo, *ice* o hielo, *compression* o compresión, y *elevation* o elevación), basados en el protocolo convencional RICE (*rest, ice, compression, elevation*) para lesiones, pueden utilizarse en casos de hemorragias articulares y musculares. Otro método, POLICE (*protection*, *optimum loading* o carga óptima, *ice*, *compression*, y *elevation*), reemplaza el "reposo" con "carga óptima" para enfocar la atención hacia la necesidad de equilibrar el reposo con la movilización precoz y el soporte gradual de carga a fin de prevenir las complicaciones relacionadas con la inmovilización.[32] Es importante considerar la conveniencia de cada una de estas medidas para cada situación particular.
- En años recientes ha habido debate sobre la aplicación de hielo, el cual se cree ayuda a controlar el dolor agudo de la hemorragia articular y a reducir el flujo de sangre al tejido lesionado.[33] Un estudio apuntó a que el efecto refrigerante del hielo podría interferir con la coagulación y retrasar el proceso hemostático.[34] No obstante, puntos de vista opuestos señalan que muchas personas con hemofilia aprecian el hielo por la mitigación del dolor y porque, para quienes carecen de acceso a productos de tratamiento, el hielo para el dolor agudo y crónico podría representar su única opción de "tratamiento".[35-37]
- Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Hemorragia articular – Cuidados complementarios*.
- La fisioterapia y la rehabilitación son particularmente importantes para la mejoría y la recuperación funcionales después de hemorragias musculoesqueléticas y para quienes presentan artropatía hemofílica establecida.[38, 39]
- Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Hemorragia articular – Fisioterapia y rehabilitación* y el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas – Artropatía hemofílica y contracturas articulares – Fisioterapia para la artropatía hemofílica*.
- Los fármacos antifibrinolíticos son eficaces como tratamiento complementario para hemorragias en mucosas y para procedimientos dentales invasivos. (Véanse la sección 2.7 *Atención y tratamiento dentales*, más abajo, y el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos – Otras opciones farmacológicas*.)
- Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden utilizarse para la inflamación articular después de una hemorragia aguda y para la artritis crónica.[40] (Véase la sección 2.6 *Control del dolor*, más abajo.)
- Algunas técnicas complementarias para el control del dolor (ej.: meditación, distracción, concentración, o terapia con música) también podrían ser útiles para quienes tienen artropatía hemofílica crónica. (Véase la sección 2.6 *Control del dolor*, más abajo.)

RECOMENDACIÓN 2.4.1:

- **Para personas con hemofilia con una hemorragia articular o muscular, la FMH recomienda seguir los principios PRICE (protección, reposo, hielo, compresión y elevación), además de incrementar el nivel de factor.** BC

RECOMENDACIÓN 2.4.2:

- **Para personas con hemofilia en recuperación de una hemorragia articular o muscular, la FMH recomienda el reinicio gradual de actividades físicas bajo la supervisión de un fisioterapeuta con experiencia en hemofilia, para valorar la reanudación de la coordinación y el desarrollo motores normales.**
- **Observación: Para niños con hemofilia en recuperación de una hemorragia articular o muscular. El fisioterapeuta y el familiar cuidador deberían permanecer en estrecha comunicación a fin de abordar y decidir las actividades y deportes adecuados para la rehabilitación progresiva del menor.** BC

RECOMENDACIÓN 2.4.3:

- **Para personas con hemofilia con artropatía hemofílica establecida o después de la recuperación de una hemorragia musculoesquelética, la FMH recomienda fisioterapia y actividades de rehabilitación.** BC

RECOMENDACIÓN 2.4.4:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda el uso de fármacos antifibrinolíticos [ej.: ácido tranexámico,**

ácido épsilon aminocaproico (AEAC)] por sí solos o como tratamiento complementario, particularmente para el control de hemorragias en mucosas y para procedimientos dentales invasivos. **BC**

2.5 | Terapia en el hogar

- La terapia en el hogar ofrece a las personas con hemofilia acceso inmediato a CFC u otras terapias de coagulación y agentes hemostáticos (ej.: emicizumab, DDAVP, antifibrinolíticos) y, por ende, permite el tratamiento precoz óptimo, lo cual genera menor dolor, menor disfunción y menor discapacidad a largo placo, y reduce considerablemente las tasas de hospitalización por complicaciones hemorrágicas hemofílicas, especialmente para quienes reciben profilaxis, en comparación con terapia episódica.[41-43]
- La terapia en el hogar también ofrece a las personas con hemofilia una calidad de vida sustancialmente mejor, la cual implica menor ausentismo escolar/laboral, la capacidad de participar de manera segura en una mayor variedad de deportes y actividades físicas, mayor estabilidad de empleo, y mayor libertad para viajar.[44]
- El equipo de atención integral debe supervisar estrechamente la terapia en el hogar, y esta solo debería iniciarse después de que el paciente/cuidador hayan recibido instrucción y capacitación integrales.[41, 42]
- La instrucción debería enfocarse en la impartición de conocimientos esenciales sobre la hemofilia y los aspectos básicos de la terapia en el hogar, entre ellos:
  - Reconocimiento de hemorragias y complicaciones comunes;
  - medidas de primeros auxilios;
  - cálculo de dosis;
  - almacenamiento, preparación y administración de CFC y/u otros productos de tratamiento;
  - técnicas asépticas;
  - venopunción (o acceso a través de un catéter venoso central) y autoinfusión/autoinyección;
  - mantenimiento de un registro;
  - almacenamiento y eliminación adecuados de agujas/artículos filosos;
  - manejo de sangre derramada.
- Un programa de certificación de terapia en el hogar para pacientes/cuidadores es útil para reconocer y garantizar que están preparados para empezar la terapia en el hogar.
- La observancia del tratamiento, el nivel educativo, y la comprensión del tratamiento episódico y profiláctico, las técnicas de infusión/inyección, y los registros de hemorragias deberían ser revisados y evaluados con los pacientes y sus familiares cuidadores durante consultas médicas de seguimiento.
- Véase también la sección sobre *Automanejo*, más abajo.

Terapia con factor de reemplazo

- La terapia en el hogar con CFC idealmente debería lograrse con productos que sean seguros y de fácil reconstitución. Los CFC pueden almacenarse a temperatura ambiente o en un refrigerador doméstico, dependiendo del producto. Las personas con hemofilia deben ser hábiles para autoinfundirse a fin de reducir al mínimo el tiempo para recibir tratamiento y mejorar sus resultados de salud articular.[45]
- La terapia en el hogar con CFC puede iniciarse en niños pequeños con acceso venoso adecuado y familiares cuidadores motivados que hayan recibido capacitación integral. Niños mayores y adolescentes pueden aprender a autoinfundirse con instrucción y capacitación de la enfermera coordinadora de hemofilia (o de la enfermera coordinadora de infusión en el hogar), y con el apoyo de la familia.
- Véanse la sección sobre *Automanejo*, más abajo y el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*.

Nuevas terapias de coagulación

- El uso de terapias innovadoras administradas por diferentes vías requiere de la cuidadosa planificación de instrucción, capacitación y supervisión al paciente/cuidador, que abarque capacitación específica para quienes cambian a otro tipo de terapia (ej.: de terapia de reemplazo con factor por vía intravenosa a terapia sustitutiva con emicizumab por vía subcutánea).
- Pacientes y cuidadores deberían comprender las diferencias, las ventajas y los riesgos relacionados con un tratamiento en particular. De manera importante, debería enseñárseles cómo monitorear el tratamiento y la respuesta al mismo, y las circunstancias bajo las cuales deberían comunicarse con su proveedor de atención médica y/o centro de tratamiento de hemofilia (ej.: hemorragia entre dosis de tratamiento, cirugía programada).

Emicizumab

- Las personas con hemofilia A que reciben profilaxis con emicizumab pueden empezar la terapia en el hogar después de recibir capacitación adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea.[46]

- El emicizumab y los agentes sin factor de coagulación que se encuentran en desarrollo difieren de la profilaxis convencional en que no reemplazan el factor de coagulación faltante, se administran por vía subcutánea y, en algunos casos, pueden ser administrados con tan poca frecuencia como una o dos veces al mes.[47] Además, estos agentes no se relacionan con las curvas de protección de niveles máximos y mínimos que actualmente se utilizan con los regímenes profilácticos a base de factor.
- La vía de administración subcutánea del emicizumab ya está facilitando considerablemente el inicio de la profilaxis en pacientes pediátricos muy jóvenes y sin la necesidad de dispositivos de acceso venoso central. El emicizumab hace factible el inicio de la profilaxis al nacer a fin de proporcionar protección a neonatos y bebés recién diagnosticados con hemofilia A grave; no obstante, todavía se requiere mayor investigación en bebés menores de 1 año.[48]
- El emicizumab no está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos. La hemorragia entre dosis recibe tratamiento con dosis de CFC (o con agentes de desvío en el caso de pacientes con inhibidores) que sean suficientes para lograr la hemostasia. Es necesaria la precaución durante el tratamiento de episodios hemorrágicos entre dosis de tratamiento cuando el paciente recibe emicizumab, ya que varios pacientes han presentado ya sea tromboembolismo venoso o microangiopatía trombótica con la administración concomitante de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA).[49] Deben consultarse los prospectos de cada producto para orientación sobre precauciones y manejo de riesgos.
- Véanse el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos*, el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*, y el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.

Automanejo

- El automanejo se centra en el empoderamiento del paciente y se refiere a su capacidad para adquirir las habilidades y los conocimientos que necesita para ser competente en su propia atención y aplicarlos en sus actividades diarias a fin de mantener su trastorno bajo control y minimizar los impactos del mismo en su salud física y psicosocial.[45] En el caso de personas con hemofilia, el automanejo requiere conocimientos concretos de los mecanismos hemorrágicos y de estrategias de tratamiento (cuándo y cómo administrarlo y qué dosis administrar).[45]
- Entre las habilidades de automanejo clave que necesitan las personas con hemofilia se cuentan las siguientes[45]:
  - Reconocimiento de hemorragias;
  - habilidades de autoinfusión/autotratamiento;
  - autocuidados (es decir, nutrición y acondicionamiento físico) y manejo de medicamentos (es decir, mantenimiento de registros, rutinas de tratamiento, mantenimiento adecuado de provisiones de tratamiento, habilidades para el almacenamiento, la reconstitución y la administración de productos de tratamiento);
  - control del dolor; y
  - gestión de riesgos y conceptualización de la terapia preventiva.
- El conocimiento de las terapias complementarias adecuadas (ej.: antifibrinolíticos, medicamentos para el dolor) y el tratamiento complementario (ej.: principios PRICE) son también importantes para el automanejo.
- Véanse las secciones 2.3 *Acondicionamiento y actividad física*, 2.4 *Tratamiento complementario*, y 2.5 *Terapia en el hogar*, más arriba; y 2.6 *Control del dolor*, más abajo.

Reconocimiento de hemorragias

- El reconocimiento de hemorragias, particularmente de hemorragias articulares y musculares, forma parte esencial del automanejo, de manera que el tratamiento pueda iniciarse rápidamente a fin de minimizar los impactos a corto y largo plazo de las hemorragias. En la hemofilia, un enfoque de esperar y observar en caso de posibles hemorragias o la omisión de dosis puede dar lugar al inicio y progresión de síntomas hemorrágicos que no solamente son dolorosos, sino que en última instancia generan daño articular.
- Es importante que familiares/cuidadores puedan reconocer los sutiles signos de una hemorragia en niños pequeños con hemofilia; en bebés y niños pequeños, la renuencia a utilizar una extremidad puede ser indicador de una hemorragia articular/muscular.[50] Los signos y síntomas de los tipos de hemorragias comunes en la hemofilia se describen en el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*, y en el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.
- En el caso de quienes reciben profilaxis con nuevos tipos de terapias de coagulación es importante monitorear y valorar la capacidad de pacientes/cuidadores para reconocer hemorragias entre dosis de tratamiento e iniciar tratamiento episódico rápido con CFC o con los agentes hemostáticos adecuados.

Autoinfusión/autotratamiento

- En niños pequeños, las inyecciones o infusiones generalmente las administran los padres y/o cuidadores

hasta que el niño sea lo suficientemente grande para iniciar el autotratamiento.[51]

- Los niños con hemofilia generalmente aprenden a autoinfundirse o a autoinyectarse al final de la niñez y principios de la adolescencia. La autoinfusión requiere habilidad y experiencia desarrolladas mediante ensayo y error, así como instrucción y apoyo.[45] Lograr la suficiencia en la autoinfusión es un proceso complejo, ya que la técnica requiere una sola mano para realizar todos los pasos; no obstante, la mayoría de los niños se autoinfunde, por lo menos parte del tiempo, cuando alcanzan los 12 años.[45]
- Establecer rutinas, como autoinfundirse a la misma hora todos los días, puede ayudar considerablemente con la observancia del tratamiento.[45]

RECOMENDACIÓN 2.5.1:

- **A los pacientes (o a los cuidadores de niños) con hemofilia debería enseñárseles cómo manejar su atención en el hogar, y deberían poder demostrar comprensión sobre cómo reconocer hemorragias y su habilidad para infundir o autoinfundirse, con monitoreo de las habilidades de acceso venoso a lo largo de la vida del paciente.** **BC**

Autoayuda y manejo de medicamentos

- Debido a que las personas con hemofilia se automanejan principalmente en el hogar, los proveedores de atención médica tienen que depender del paciente/cuidador para obtener información sobre el tipo de episodios hemorrágicos, frecuencia de las hemorragias, y uso de productos de tratamiento.[52]
- Por ende, es importante que pacientes/cuidadores lleven registros exactos (en papel o electrónicos) sobre el tratamiento de hemorragias, que incluyan fecha y lugar de la hemorragia; dosis y número de lote del producto utilizado; cualquier efecto adverso; actividades relacionadas con la hemorragia; y otros resultados que deberán informarse según sea necesario.
- Los centros de tratamiento de hemofilia ahora tienen la opción de utilizar diarios electrónicos en forma de aplicaciones para teléfonos inteligentes; sistemas de monitoreo inalámbricos portátiles; y plataformas en línea que permiten ingreso de datos en tiempo real y análisis directo de datos. Con estas herramientas, los profesionales ya no tienen que depender de las visitas del paciente al centro de tratamiento de hemofilia para revisar sus diarios de papel.[53-56]
- Los estudios de diarios electrónicos han demostrado que su uso incrementa la cantidad de información proporcionada, así como la integridad de los datos reportados.[53] La administración a distancia de los registros de pacientes también podría mejorar la observancia del tratamiento, incrementar la calidad de vida del paciente, apoyar a los proveedores de atención médica para modificar regímenes de tratamiento, y mejorar la comunicación con el equipo de atención médica.[54-56]

RECOMENDACIÓN 2.5.2:

- **Para pacientes con hemofilia debería documentarse un registro detallado de todos los tratamientos administrados (motivo, número de lote, número de unidades, etc.) y utilizarse para personalizar los planes de tratamiento.** **BC**

Manejo del riesgo y conceptualización de la terapia preventiva

- El manejo del riesgo requiere la habilidad de juzgar y equilibrar las oportunidades y los riesgos de la vida cotidiana, entre ellos controlar y sortear riesgos que se presentan, y distinguir entre toma de riesgos negativa y gestión de riesgos positiva.[45] Requiere, además, la capacidad de autoabogar por la atención adecuada de la hemofilia, con apoyo del centro de tratamiento de hemofilia; por ejemplo, atención de emergencia, tratamiento quirúrgico o tratamiento dental (Véanse la sección 2.3 *Acondicionamiento y actividad física*, más arriba; la sección 2.7 *Atención y tratamiento dentales*, y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos*, más abajo).
- Asimismo, los proveedores de atención médica pueden instruir y orientar a las personas con hemofilia en la planificación de sus vidas cotidianas a fin de reducir el riesgo de hemorragias. Las estrategias pueden abarcar la adaptación del régimen de tratamiento para que coexista con otras prioridades (ej.: escuela y deportes), rutinas, actividades y eventos en sus vidas.[45]

Dispositivos de acceso venoso central

- Un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) implantado puede permitir acceso venoso estable a largo plazo para facilitar las infusiones y podría ser necesario para la administración de profilaxis o terapia de inducción a la inmunotolerancia (ITI) en niños pequeños con acceso venoso problemático.[57, 58]
- Es necesario valorar las complicaciones y riesgos relacionados con la implantación quirúrgica de DAVC (es decir, hospitalización, hemorragia, infección del catéter, trombosis, rompimiento y/o descompostura) contra las ventajas del inicio precoz de la profilaxis intensiva.[59-61] Muchos pediatras y proveedores de atención para la

hemofilia están cambiando de DAVC a acceso venoso periférico para el inicio precoz de la profilaxis, empezando con profilaxis una vez a la semana e incrementando gradualmente la frecuencia de las infusiones,[62] junto con una capacitación más intensiva para los cuidadores.

- De manera alterna, el uso de emicizumab evita la necesidad de DAVC y, en muchos países, figura cada vez más como opción de tratamiento para pacientes con hemofilia A. (Véase el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*.)
- El protocolo utilizado para el cuidado del dispositivo (tomar precauciones asépticas), la calidad de la instrucción al paciente/cuidador, y la observancia del usuario podrían incidir en la frecuencia de las infecciones; por ende, es importante contar con guías cuidadosas y protocolos de vigilancia a fin de reducir el riesgo de complicaciones.[59]
- Debe enseñarse a padres y cuidadores a mantener el DAVC escrupulosamente limpio y a enjuagar el catéter adecuadamente después de la administración de cada terapia a fin de prevenir la infección del DAVC y la formación de coágulos.[59] Los agentes fibrinolíticos pueden ser útiles para prevenir coágulos e infecciones.[60]
- Es indispensable asegurarse de que padres y cuidadores comprendan cabalmente todos los aspectos de la terapia en el hogar y de que estén preparados y sean capaces de manejar los problemas y desafíos que comúnmente surgen en cada etapa del desarrollo de niños con hemofilia. (Véase la sección *2.8 Transición de atención pediátrica a atención adulta*, más abajo.)
- En el caso de pacientes con acceso venoso problemático debería considerarse la terapia sin factor de reemplazo, que puede administrarse por vía subcutánea (es decir, emicizumab). (Véase el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia – Terapia sin factor de reemplazo*.)

RECOMENDACIÓN 2.5.3:

- **Para niños con hemofilia deberían considerarse dispositivos de acceso venoso central a fin de facilitar el acceso precoz al tratamiento para hemorragias y a la profilaxis.** **BC**

2.6 | Control del dolor

- El dolor agudo y crónico es común en personas con hemofilia. La valoración adecuada de la causa del dolor es indispensable.[63]
- Véase también el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*.

RECOMENDACIÓN 2.6.1:

- **Para personas con hemofilia con dolor agudo o crónico, la FMH recomienda el uso de herramientas de valoración del dolor, adecuadas a la edad del paciente, a fin de determinar la causa del mismo y orientar su control adecuado.** **BC**

Dolor provocado por el acceso venoso

- En general, no se administra medicamento para el dolor. Si fuera necesario, la aplicación local de un anestésico en aerosol o en crema en el lugar del acceso venoso podría ser útil.[64-66]

RECOMENDACIÓN 2.6.2:

- **Para personas con hemofilia con dolor, incomodidad o ansiedad debidos al dispositivo de acceso venoso, la FMH recomienda la aplicación local de un anestésico en aerosol o en crema en el lugar del acceso venoso.** **BC**

Dolor provocado por hemorragias articulares o musculares

- Si bien el tratamiento hemostático debería administrase lo antes posible para detener la hemorragia, con frecuencia se requieren medicamentos adicionales para controlar el dolor (véase el Cuadro 2-4).

CUADRO 2-4 Estrategias de control del dolor para personas con hemofilia

1	Paracetamol/acetaminofén *Si no fuera eficaz:* ↓
2	Inhibidores de la COX-2 [a] (ej.: celecoxib, meloxicam, nimesulida y otros) *o* paracetamol/acetaminofén más codeína (3-4 veces/día) *o* paracetamol/acetaminofén más tramadol (3-4 veces/día)
3	Morfina: Usar un producto de liberación lenta junto con un producto de liberación rápida como analgésico de escape. Incrementar el uso del producto de liberación lenta si el producto de liberación rápida se utiliza más de 4 veces al día.

Nota: Si por cualquier motivo los medicamentos se hubieran suspendido durante algún tiempo, las personas que han estado tomando y tolerando altas dosis de fármacos narcóticos deberían reiniciar el fármaco en dosis menores, o utilizar un analgésico de menor potencia, bajo la supervisión de un médico.

[a] Los inhibidores de la COX-2 deberían usarse con precaución en caso de personas con hemofilia con hipertensión y disfunción renal.

- Podrían requerirse otras medidas complementarias.[40]
- Véase también el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*.

RECOMENDACIÓN 2.6.3:

- **Para personas con hemofilia con dolor agudo debido a una hemorragia articular o muscular, la FMH recomienda la administración inmediata de concentrados de factor de coagulación para detener la hemorragia, medicamentos para el dolor y medidas complementarias tales como inmovilización, compresión y entablillado a fin de mitigar el dolor, si fueran adecuadas.** **BC**

Dolor posoperatorio

- Deberían evitarse las inyecciones intramusculares de analgésicos.
- El control del dolor posoperatorio debería coordinarse con el anestesiólogo o con el especialista en dolor.
- Inicialmente pueden administrarse analgésicos narcóticos, seguidos de un opioide por vía oral.
- Cuando disminuya el dolor pueden utilizarse paracetamol/acetaminofén.

RECOMENDACIÓN 2.6.4:

- **Para pacientes con hemofilia y dolor posoperatorio, la FMH recomienda el manejo equilibrado del dolor posoperatorio con el anestesiólogo o con el especialista en dolor.** **BC**

RECOMENDACIÓN 2.6.5:

- **Para pacientes con hemofilia y dolor posoperatorio, la FMH recomienda opciones analgésicas similares a las usadas en pacientes sin hemofilia, según sea adecuado, entre ellas el uso de morfina intravenosa u otros analgésicos narcóticos seguidos de un opioide por vía oral (ej.: tramadol, codeína, hidrocodona, etc.) y de paracetamol/acetaminofén conforme disminuya el dolor.**
- **Observación: Con excepción de los inhibidores selectivos de la COX-2, no deben usarse AINES en pacientes con hemofilia.**
- **Observación: No se recomienda la vía de administración intramuscular para la administración de analgésicos.** **BC**

Dolor debido a artropatía hemofílica crónica

- La artropatía hemofílica crónica se presenta en personas que no han recibido tratamiento adecuado y seguimiento con fisioterapia y rehabilitación para hemorragias articulares y musculares.
- El control del dolor debido a la artropatía hemofílica crónica debería abarcar capacitación y adaptación funcional, así como analgésicos adecuados, según se describe en el Cuadro 2-4.[19, 67-69]
- Entre los medicamentos para el dolor que pueden usarse para personas con artropatía hemofílica crónica se cuentan paracetamol/acetaminofén, inhibidores selectivos de la COX-2, tramadol, y analgésicos opioides.[70, 71] Otros AINES deberían evitarse en personas con hemofilia.[72] No debería administrarse codeína a niños menores de 12 años.
- La cirugía ortopédica podría estar indicada en el caso de personas con dolor incapacitante debido a la artropatía hemofílica.[73]
- Véase el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas – Artropatía hemofílica*.

RECOMENDACIÓN 2.6.6:

- **Para personas con hemofilia y artropatía hemofílica crónica que necesitan control del dolor, la FMH recomienda capacitación y adaptaciones funcionales, junto con los analgésicos adecuados.** **BC**

RECOMENDACIÓN 2.6.7:

- **Para personas con hemofilia y artropatía hemofílica crónica, la FMH recomienda instrucción sobre control del dolor, que abarque el uso de técnicas complementarias de control del color (ej.: meditación, distracción, concentración, o terapia con música).** **BC**

RECOMENDACIÓN 2.6.8:

- **Para niños y adultos con hemofilia con dolor debido a la artropatía hemofílica crónica, la FMH recomienda el uso de paracetamol/acetaminofén, inhibidores selectivos de la COX-2, tramadol, o morfina, y evitar el uso de otros AINES. La codeína puede usarse para niños mayores de 12 años, pero está contraindicada en niños más pequeños.**
- **Observación: El uso prolongado de estos medicamentos puede conllevar riesgo de dependencia o adicción, así como daños orgánicos, por lo que debe monitorearse cuidadosamente.**
- **Observación: Las personas con dolor persistente deberían ser referidas a un equipo especializado en control del dolor.** **BC**

RECOMENDACIÓN 2.6.9:

- **Para pacientes con hemofilia con dolor incapacitante debido a la artropatía hemofílica crónica, la FMH recomienda referirlos a un especialista ortopédico para considerar la posibilidad de una cirugía ortopédica.** **BC**

Dolor dental

- Las personas con hemofilia que tienen dolor dental siempre deberían ser referidas a una consulta dental profesional. Deberían aplicarse medidas equilibradas para el control del dolor (véase el Cuadro 2-4).

RECOMENDACIÓN 2.6.10:

- **Para niños y adultos con hemofilia, la FMH recomienda el control interino del dolor dental u orofacial con base en un enfoque equilibrado para la mitigación del dolor y la referencia un profesional de cuidados dentales para su valoración.** BC

2.7 | Atención y tratamiento dentales

- Mantener una buena higiene oral y prevenir problemas dentales es muy importante en personas con hemofilia, a fin de evitar enfermedades y trastornos orales tales como gingivitis, caries y enfermedad periodontal, que podrían causar hemorragias gingivales graves, particularmente en personas con hemofilia grave/moderada,[74] así como para evitar la necesidad de cirugías dentales mayores.[75]
- Dado que una hemorragia prolongada posterior a un tratamiento dental puede provocar complicaciones graves o que incluso pongan en peligro la vida, las personas con hemofilia constituyen un grupo prioritario para la atención preventiva de la salud dental y oral.[74]
- Es importante asegurarse de que las personas con hemofilia tengan acceso a tratamiento dental y atención dental preventiva periódica en un centro de atención dental designado, con experiencia en el tratamiento de personas con hemofilia, con base en protocolos dentales basados en pruebas científicas.[75-77]
- Véase también el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Hemorragia oral*.

RECOMENDACIÓN 2.7.1:

- **Para niños y adultos con hemofilia, la FMH recomienda medidas para el acceso a la atención dental y oral preventiva periódica, como parte de los cuidados integrales para la hemofilia.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.2:

- **Para niños con hemofilia, la FMH recomienda que sean referidos a un centro de atención dental designado, desde el momento de la primera erupción dental (alrededor de los 6 meses de vida) o al año, a fin de reducir complicaciones, morbilidad, costos e impactos de salud y psicosociales relacionados con enfermedades orales en personas con hemofilia.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.3:

- **Para adultos con hemofilia, la FMH recomienda facilitar el acceso a servicios y procedimientos dentales adecuados, con valoraciones dentales periódicas a lo largo de la vida, a fin de monitorear y salvaguardar la salud oral utilizando protocolos dentales preventivos personalizados y basados en pruebas científicas.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.4:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda atención dental y oral preventiva prioritaria, con el propósito de garantizar una salud e higiene oral óptimas a fin de evitar enfermedad periodontal y caries dentales, las cuales predisponen al sangrado gingival, dolor dental, pérdida de dientes, dificultades de masticado, e impactos sociales.** BC

Cuidado oral

- La higiene oral óptima es indispensable a fin de prevenir enfermedad periodontal y caries dentales, las cuales predisponen al sangrado gingival, dolor dental, pérdida de dientes, dificultades de masticado e impactos sociales (ej.: halitosis y baja autoestima).[76, 78] Esto requiere el uso de cepillos dentales y productos de higiene oral que pueden adaptarse con base en las necesidades individuales.[79]
- El dolor dental que se presenta espontáneamente o con inflamación facial generalmente indica la presencia de estados avanzados de enfermedad y/o infección oral, y debería dar lugar a una consulta con un profesional dental. El control del dolor a corto plazo puede lograrse como se describe más arriba (véase la sección 2.6 *Control del dolor*), con paracetamol/acetaminofén como el fármaco preferido para el control del dolor de muelas en niños.[77]

RECOMENDACIÓN 2.7.5:

- **Para todas las personas con hemofilia, la FMH recomienda instrucción sobre la importancia de una buena higiene oral para prevenir problemas y complicaciones dentales, que abarque instrucciones de cepillado de dientes dos veces al día con un cepillo dental con cerdas de textura media o suave y con un dentífrico con fluoruro para eliminar depósitos de placa. Para maximizar los beneficios del fluoruro después del cepillado, el dentífrico no debería enjuagarse, sino más bien retenerse ("escupir, pero no enjuagar").**

- **Observación: Debería fomentarse el uso de seda dental o cepillos interdentales a fin de garantizar la eliminación completa de la placa dental.**
- **Observación: Las personas con restricciones de movimiento en el hombro o el codo podrían beneficiarse con cepillos modificados o eléctricos, y con auxiliares de seda dental.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.6:

- **Para niños de 6 años con hemofilia y menores, la FMH recomienda la supervisión de los padres/cuidadores durante el cepillado de dientes.** BC

Cirugía dental y procedimientos invasivos

- Antes de cualquier cirugía dental u otro procedimiento invasivo dentro de la cavidad oral, debería planificarse el manejo hemostático personalizado bajo la asesoría de un hematólogo.[80]
- Los antifibrinolíticos sistémicos o tópicos (es decir, ácido tranexámico o AEAC) son eficaces como tratamiento complementario en el manejo pre y posoperatorio de intervenciones dentales y pueden ayudar a reducir la necesidad de terapia de reemplazo de factor.[76, 81, 82]
- Solo deberían recetarse antibióticos si fueran clínicamente indicados para el control de una infección.
- Medidas hemostáticas locales tales como puntos de sutura, antifibrinolíticos tópicos, celulosa oxidada, y sellador de fibrina deberían utilizarse según sea adecuado y siempre que sea posible después de una extracción dental.[82,83]
- Después de una cirugía dental debe instruirse a los pacientes para que informen inmediatamente al hematólogo/cirujano dental sobre cualquier hemorragia prolongada y/o dificultad para hablar, tragar o respirar, ya que estas podrían poner en peligro la vida. Quienes no se encuentren hospitalizados deben acudir sin demora al centro de urgencias más cercano.
- Para muchos procedimientos dentales es necesaria la anestesia local adecuada y la mayoría de las inyecciones dentales pueden administrarse de manera segura.[84,85]
- Las inyecciones orales intramusculares, de mayor riesgo, podrían requerir medidas hemostáticas sistémicas. Estas medidas deberían establecerse antes de la operación bajo la asesoría de un hematólogo.[80]
- Vías de administración alternas de menor riesgo, tales como la anestesia intraligamentosa de un solo diente o las inyecciones de infiltración bucal constituyen alternativas eficaces para el bloqueo del nervio alveolar inferior.[84, 86]
- Otros procedimientos dentales no quirúrgicos conllevan riesgos hemorrágicos variables. La mayoría de los procedimientos dentales de restauración, tales como los empastes o rellenos dentales son de bajo riesgo y pueden realizarse sin necesidad de terapia de reemplazo de factor.
- Según sea adecuado, deberían utilizarse la infiltración bucal mínimamente invasiva o las inyecciones intraligamentosas, así como técnicas para proteger los tejidos blandos, y aplicarse medidas locales habituales para contribuir a la hemostasia de la mucosa oral.
- Pueden realizarse limpiezas dentales profesionales con el uso de agentes antifibrinolíticos, de ser necesario.[82]

RECOMENDACIÓN 2.7.7:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda que las extracciones dentales u otros procedimientos invasivos dentro de la cavidad oral (ej.: implantes dentales, cirugía periodontal o biopsia gingival) se realicen solamente con un plan personalizado para el control hemostático preparado con la asesoría de un hematólogo.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.8:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda el uso sistémico o tópico de ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico (AEAC) como tratamiento complementario pre y posoperatorio en el manejo de intervenciones dentales, a fin de reducir la necesidad de terapia de reemplazo de factor.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.9:

- **Para pacientes con hemofilia que necesiten extracciones dentales, la FMH recomienda medidas hemostáticas locales. Los procedimientos habituales abarcan puntos de sutura, uso tópico de antifibrinolíticos, celulosa oxidada, y sellador de fibrina, aplicados según sea adecuado.**
- **Observación: Debería recomendarse a los pacientes que mantengan una dieta suave y realicen un cepillado cuidadoso alrededor del lugar de la herida durante un mínimo de 3 a 5 días después de la operación para evitar alterar el coágulo y permitir que sane la herida del alveolo dental.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.10:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda anestesia local adecuada para tratamientos dentales, como parte esencial del manejo del dolor y la ansiedad. La mayoría de las inyecciones dentales conllevan un riesgo bajo para pacientes con hemofilia cuando las administra un dentista profesional, usando anestesia local con un vasoconstrictor, y cuando el agente se inyecta lentamente con una jeringa desechable de calibre fino.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.11:

- **Para pacientes con hemofilia que requieren inyecciones orales intramusculares de mayor riesgo, generalmente relacionadas con la administración de servicios de cirugía dental (tales como bloqueo dental alveolar inferior, bloqueo del nervio alveolar superior, o inyecciones en el piso de la boca o en tejidos linguales vasculares), la FMH recomienda medidas preoperatorias hemostáticas sistémicas a fin de evitar el riesgo de hematoma. Estas medidas deberían establecerse en consulta con el hematólogo.**
- **Observación: La disponibilidad y eficacia de vías alternas de menor riesgo para la administración de anestésicos locales (tales como anestesia intraligamentosa de un solo diente o inyecciones de infiltración bucal con articaína al 4%) constituyen alternativas eficaces al bloqueo dental alveolar inferior y permiten procedimientos dentales en dientes primarios y molares mandibulares permanentes.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.12:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda el uso de agentes antifibrinolíticos como tratamiento complementario eficaz en el manejo de terapias de higiene dental que facilitan el acceso a la atención dental periódica administrada por un higienista dental.** BC

RECOMENDACIÓN 2.7.13:

- **En pacientes con hemofilia, la FMH reafirma que la presencia de infecciones transportadas por la sangre no afecta la seguridad del tratamiento dental, dado que ahora son obligatorios para todas las disciplinas odontológicas estrictos procedimientos universales de infección cruzada, y recomienda la administración de servicios dentales completos, independientemente de la infectividad o el estado inmunológico.** BC

2.8 Transición de atención pediátrica a atención adulta

- En diferentes etapas de la vida, las personas con hemofilia y sus cuidadores pasan por transiciones que implican la transferencia de la atención más allá de la familia, como cuando un menor con hemofilia empieza la escuela, un nuevo deporte o actividades recreativas; en la adolescencia, cuando se pasa de la atención médica pediátrica a la atención adulta, al dejar el hogar, al empezar nuevas relaciones y al elegir una carrera.[51]
- Los padres y/o cuidadores generalmente asumen la responsabilidad principal de la gestión de la atención de niños y adolescentes con hemofilia; en particular, la administración del tratamiento y mantener el apego a los regímenes terapéuticos.[51]
- Dos periodos de transición son particularmente problemáticos en cuanto a la observancia del tratamiento: Cuando los adolescentes cambian al autotratamiento; y cuando los adultos jóvenes dejan el hogar y asumen la responsabilidad total de su autocuidado.[51] Muchos niños y adolescentes con hemofilia que reciben tratamiento profiláctico y excelentes cuidados integrales no experimentan las secuelas graves de su trastorno, lo cual podría dar lugar a un exceso de confianza al inicio de la vida adulta.[87]
- Idealmente, los jóvenes con hemofilia deberían obtener las habilidades y conocimientos necesarios para el autocuidado antes de hacer la transición a la atención para adultos; sin embargo, muchos jóvenes siguen necesitando el apoyo de los padres para la atención de su hemofilia, incluso en los últimos años de la adolescencia.[87]
- La observancia de la profilaxis no es ideal en el caso de muchos adolescentes (13-17 años) y adultos jóvenes (18-30 años) con hemofilia.[51]
- En general, las principales barreras para la observancia de la profilaxis abarcan la percepción de una elevada carga del tratamiento; una carga baja o nula de hemorragias y síntomas; dificultades con el acceso venoso; y percepción de la profilaxis como complicada y tardada.[51]
- En adolescentes y adultos jóvenes con hemofilia, en particular, entre las barreras para la observancia del tratamiento se cuentan las siguientes[51]:
  - Baja carga de síntomas;
  - olvido y falta de habilidades básicas de automanejo, tales como rutinas de tratamiento;
  - falta de conocimiento acerca de la hemofilia, incluso percepción de pocos beneficios de la profilaxis;
  - incapacidad para identificar y atender hemorragias;
  - negación de la enfermedad;
  - el deseo de ser "normal";
  - percepción de un impacto negativo en actividades y participación social;
  - falta de planificación para la transición;
  - dificultades con el autocuidado; y
  - problemas de comunicación con el centro de tratamiento de hemofilia para recibir atención ideal.
- La transición a la vida adulta, con una mayor independencia en las situaciones de vida (ej.: vivir solo o lejos en el colegio/la universidad) y las responsabilidades financieras podrían

ser particularmente problemáticas para adultos jóvenes con hemofilia.[88]

- Centros de tratamiento de hemofilia y proveedores de atención médica pueden desempeñar un papel importante para ayudar a los jóvenes con hemofilia a mantener la observancia del tratamiento conforme hacen la transición a la vida adulta, garantizando que la instrucción del paciente abarque conocimientos y habilidades técnicas, el desarrollo de la autoeficacia y de habilidades de autocuidado que incluyan mecanismos de afrontamiento psicosocial.[51]
- Dado que no se ha definido un método sistemático definitivo para la transición de la atención pediátrica a la atención adulta, el equipo de atención integral debería valorar continuamente y dar seguimiento a las necesidades, preferencias y barreras para la observancia del tratamiento individuales, con apoyo personalizado y adecuado a la edad.[51,89]
- Entre los componentes clave de las estrategias de transición se cuentan los siguientes[51]:
  - Desarrollo de un plan de transición estructurado;
  - monitoreo con valoraciones sistemáticas de la preparación del paciente;
  - apoyo individualizado; y
  - apoyo adicional al cambiar al autocuidado o al salir del hogar.
- Asimismo, herramientas de autovaloración de la preparación, tales como la herramienta *HEMO-Milestones*, podrían ser útiles a fin de promover un enfoque estandarizado para valorar la competencia en el automanejo.[90]
- Entre los indicadores de resultados para valorar la eficacia de la transición de la atención pediátrica a la atención adulta de la hemofilia se cuentan los siguientes:
  - Medición de la observancia;
  - cualquier cambio en la tasa de hemorragias;
  - habilidades de autoeficacia;
  - conocimiento de la hemofilia;
  - satisfacción del paciente y del cuidador;
  - lapso entre la última visita pediátrica y la primera visita a la clínica para adultos; y
  - número de admisiones a la sala de urgencias o al hospital.[91]
- Programas de autogestión disponibles en Internet también podrían apoyar a los jóvenes con hemofilia en su transición a la atención adulta.[87]
- Véase el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*, y el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.

RECOMENDACIÓN 2.8.1:

- **Niños y adolescentes con hemofilia deberían recibir apoyo constante con instrucción y desarrollo de habilidades, entre ellas la capacidad para autoinfundirse y otras destrezas de autoeficacia a fin de que adquieran los conocimientos sobre la hemofilia necesarios para el automanejo de su trastorno, antes de hacer la transición de la atención pediátrica a la atención adulta.**
- **Observación: El equipo de atención integral debería apoyar a los pacientes jóvenes y a sus familias durante el periodo de transición. De ser posible, en la primera visita deberían estar presentes tanto el hematólogo pediátrico como el hematólogo para adultos. BC**

RECOMENDACIÓN 2.8.2:

- **Para adolescentes con hemofilia que reciben tratamiento profiláctico, la FMH recomienda instrucción y capacitación individuales, idealmente de la coordinación de enfermería de la atención de la hemofilia, a fin de asegurarse de que cuenten con los conocimientos adecuados de la hemofilia, y de apoyar la observancia de la profilaxis y la gestión del autotratamiento. Esto debería abarcar la comprensión de las medidas de observancia, así como factores y riesgos que pueden generar cambios en la tasa de hemorragias. BC**

RECOMENDACIÓN 2.8.3:

- **Para adolescentes de 12-18 años con hemofilia, la FMH recomienda campamentos de hemofilia adecuados a la edad, con el propósito de fomentar el apoyo entre compañeros de grupo y desarrollar sus habilidades de autoinfusión y la comprensión de la importancia de la observancia del tratamiento. BC**

Referencias

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
2. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368(3):231-239.
3. Calvez T, Chambost H, Claeyssens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014;124(23):3398-3408.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *What is Hemophilia? Centers for Disease Control and Prevention*. U.S. Department of Health and Human Services. https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html. Updated June 3, 2019. Accessed February 18, 2020.
5. Clausen N, Petrini P, Claeyssens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Similar bleeding phenotype in young children

with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia*. 2014;20(6):747-755.
6. Ragni MV, Fogarty PJ, Josephson NC, Neff AT, Raffini LJ, Kessler CM. Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe haemophilia A in US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2012;18(1):63-68.
7. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, 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;23(2):207-214.
8. White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia: recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):560.
9. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J*. 1979;1(6161):469-470.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
11. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(3):366-375.
12. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-701.
13. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*. 2000;96(2):437-442.
14. Pai M, Key NS, Skinner M, et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia*. 2016;22(Suppl 3):6-16.
15. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):13-21.
16. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):9-13.
17. Karazivan P, Dumez V, Flora L, et al. The patient-as-partner approach in health care: a conceptual framework for a necessary transition. *Acad Med*. 2015;90(4):437-441.
18. Fried TR. Shared decision making—finding the sweet spot. *N Engl J Med*. 2016;374(2):104-106.
19. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
20. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(3):319-325.
21. Canadian Hemophilia Standards Group. *Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders*. Toronto, ON: Canadian Hemophilia Standards Group; 2007. https://www.ahcdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf. Accessed September 12, 2019
22. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
23. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
24. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19(3):355-361.
25. Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Pena AM, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia*. 2018;24(4):e222-e229.
26. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):596-603.
27. Kempton CL, Antoniucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(5):568-577.
28. American Dental Association Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Using mouthguards to reduce the incidence and severity of sports-related oral injuries. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(12):1712-1720. quiz 1731.
29. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 2):47-52.
30. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health*. 2010;15(4):213-225.
31. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
32. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.
33. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
34. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-850.
35. Rajamanickam M, Michael R, Sampath V, John JA, Viswabandya A, Srivastava A. Should ice be used in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2013;19(4):e267-e268.
36. Tilak M, Paul A, Samuel CS, David JA, Viswabandya A, Srivastava A. Cryotherapy for acute haemarthrosis in haemophilia—attempts to understand the 'ice age' practice. *Haemophilia*. 2015;21(1):e103-e105.
37. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
38. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
39. Mulder K. *Exercises for People with Hemophilia*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2006. https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1302.pdf. Accessed November 7, 2019.
40. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
41. Soucie JM, Symons JT, Evatt B, et al. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(2):198-206.
42. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):118-133.
43. Carcao M, Lambert T, Leissinger C, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Aledort L. Prophylaxis re-visited: the potential impact of novel factor and non-factor therapies on prophylaxis. *Haemophilia*. 2018;24(6):845-848.
44. Szucs TD, Offner A, Kroner B, Giangrande P, Berntorp E, Schramm W. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia*. 1998;4(4):498-501.
45. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
46. Genentech. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; 2018; Revised 10/2018.
47. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25(6):979-987.
48. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R. WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel

agents in newborns and infants [letter to the editor]. *Haemophilia*. 2019;25(5):e334-e335.
49. European Medicines Agency. *European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab)*. London, UK: European Medicines Agency; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.
50. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
51. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
52. Sholapur NS, Barty R, Wang G, Almonte T, Heddle NM. A survey of patients with haemophilia to understand how they track product used at home. *Haemophilia*. 2013;19(5):e289-e295.
53. Banchev A, Goldmann G, Marquardt N, et al. Impact of telemedicine tools on record keeping and compliance in haemophilia care. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):347-354.
54. Mondorf W, Eichler H, Fischer R, et al. Smart Medication, an electronic diary for surveillance of haemophilia home care and optimization of resource distribution. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):339-346.
55. Leone JR. Utility of a wireless, handheld monitoring system in the management of hemophilia patients. *Comput Inform Nurs*. 2011;29(9):521-522.
56. Cuesta-Barriuso R, Lopez-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuno A. Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: results from a 1-year observational study. *Haemophilia*. 2018;24(3):452-459.
57. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, Buchanan GR. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia*. 2008;14(2):260-270.
58. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):134-146.
59. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2007;138(5):580-586.
60. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia*. 2008;14(1):30-38.
61. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. PedNet study group. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
62. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
63. Roussel NA. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: state-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):3-8.
64. Lander JA, Weltman BJ, So SS. EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004236.
65. Rogers TL, Ostrow CL. The use of EMLA cream to decrease venipuncture pain in children. *J Pediatr Nurs*. 2004;19(1):33-39.
66. Celik G, Ozbek O, Yilmaz M, Duman I, Ozbek S, Apiliogullari S. Vapocoolant spray vs lidocaine/prilocaine cream for reducing the pain of venipuncture in hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):623-627.
67. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Perez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(1):155-161.
68. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia*. 2015;21(1):41-51.
69. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia*. 2012;18(5):743-752.
70. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
71. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
72. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279-286.
73. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ*. 2010;6(1):37-42.
74. Scully C, Diz Dios P, Giangrande P. *Oral Care for People with Hemophilia or a Hereditary Bleeding Tendency*, 2nd ed.. Treatment of Hemophilia Monograph No. 27. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2008. https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1164.pdf. Accessed November 21, 2019.
75. Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi KJ, Bowles L, Hart DP. Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):510-515.
76. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health*. 2009;10(4):151-155
77. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent* 2015;37(Special issue):132-139.
78. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-462.
79. Nakagawa Y, Shimada Y, Kinai E, et al. Long-handle toothbrush for haemophiliacs with severe elbow arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(6):e481-e483.
80. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review. European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
81. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-444.
82. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian hemophilia centers. *Haemophilia*. 2005;11(5):504-509.
83. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17(1):e185-e188.
84. Dougall A, Pughe G. A multi centre prospective study audited the outcome of adverse events following buccal infiltration injections for patients with a range of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22:82.
85. Dougall A, Apperley O, Smith G, Madden L, Parkinson L, Daly B. Safety of buccal infiltration local anaesthesia for dental procedures. *Haemophilia*. 2019;25(2):270-275.
86. Dougall A, Hayes M, Daly B. A systematic review of the use of local analgesia in medically compromised children and adolescents. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(5):331-343.
87. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
88. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S3-S10.
89. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009794.

90. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
91. Sun HL, Breakey VR, Straatman L, Wu JK, Jackson S. Outcomes indicators and processes in transitional care in adolescents with haemophilia: a Delphi survey of Canadian haemophilia care providers. *Haemophilia*. 2019;25(2):296-305.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de *Información de apoyo*.

3 DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DE LABORATORIO

Steve Kitchen[1] | Francisco de Paula Careta[2] | Silmara A. de Lima Montalvão[3] | Emna Gouider[4] | Radoslaw Kaczmarek[5] | Claude T. Tagny[6] | Pierre Toulon[7] | Glenn F. Pierce[8] | Alok Srivastava[9]

[1]Departamento de Coagulación, Centro de Hemofilia y trombosis de Sheffield, Hospitales Universitarios de Sheffield, Fideicomiso Fundación NHS, Sheffield, Reino Unido
[2]Departamento de Farmacia y Nutrición, Universidad Federal de Espírito Santo Campus de Alegre, Espírito Santo, Brasil
[3]INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidad de Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brasil
[4]Escuela Médica, Universidad de Tunis El Manar, Centro de Hemofilia, Hospital Aziza Othmana, Túnez, Túnez
[5]Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, Indiana, EE. UU.
[6]Departamento de Hematología, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad de Yaundé I y Hospital Universitario de Yaundé, Yaundé, Camerún
[7]Servicio de Hematología Biológica, Université Côte d'Azur y Hôpital Pasteur – CHU Nice, Niza, Francia
[8]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[9]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

3.1 | Introducción

- Diferentes trastornos de la coagulación podrían presentar síntomas muy similares; por ende, un diagnóstico correcto es indispensable para garantizar que el paciente reciba el tratamiento adecuado.
- Un diagnóstico exacto solo puede realizarse con el apoyo de un servicio de laboratorio integral y confiable. Lo anterior depende de que el laboratorio siga protocolos y procedimientos estrictos que requieren lo siguiente:
  - conocimiento y experiencia en pruebas de laboratorio de coagulación;
  - uso del equipo y los reactivos correctos; y
  - aseguramiento de la calidad (AC).
- Para obtener información detallada sobre aspectos técnicos e instrucciones específicas sobre pruebas de detección y ensayos de factor consulte la edición actual de *Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación: Manual de laboratorio*, publicada por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH).[1]

RECOMENDACIÓN 3.1.1:

- **La FMH recomienda que las pruebas para el diagnóstico y monitoreo de la hemofilia las realicen personal con conocimientos y experiencia en pruebas de laboratorio de coagulación, usando equipo y reactivos que han sido validados para este fin específico.**
- **Observación: Los detalles de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico y monitoreo de la hemofilia se describen en el Manual de laboratorio de la FMH. BC**

3.2 | Pruebas de laboratorio de coagulación

Principios del diagnóstico

- El diagnóstico de la hemofilia se basa en los siguientes tres principios:
  - La comprensión de las características clínicas de la hemofilia y la pertinencia del diagnóstico clínico;
  - el uso de pruebas de detección tales como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) o pruebas de la función plaquetaria para identificar la posible causa de la hemorragia (tomando en cuenta que los resultados normales de las pruebas de detección no excluyen la posibilidad de que exista un trastorno de la coagulación clínicamente relevante); y
  - la confirmación del diagnóstico mediante ensayos de factor y otras investigaciones específicas adecuadas.

Aspectos técnicos

Preparación del paciente antes de extraer la muestra de sangre

- No es necesario el ayuno antes de la recolección de sangre para la investigación de posibles trastornos de la coagulación.

- Siempre que sea posible, los pacientes deberían evitar medicamentos que puedan afectar los resultados de las pruebas, tales como ácido acetilsalicílico (AAS), el cual puede afectar gravemente la función plaquetaria durante 7-10 días.
- Los niveles de factor VIII (FVIII) y de factor Von Willebrand (FVW) podrían elevarse temporalmente debido al ejercicio vigoroso,[2] al estrés,[3] o a la inflamación, lo suficiente como para incidir en la precisión del diagnóstico. Los niveles de FVIII/FVW se incrementan durante el embarazo.[4]

RECOMENDACIÓN 3.2.1:

- **En preparación para la recolección de una muestra de sangre para determinar el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), o la actividad del FVIII/FIX, la FMH recomienda que los pacientes con hemofilia pueden mantener su dieta habitual; no es necesario el ayuno antes de la toma de sangre.**
- **Observación: Niveles elevados de lípidos en el plasma podrían afectar la determinación de los tiempos de coagulación cuando se utilizan coagulómetros con sistemas ópticos. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.2:

- **En preparación para la recolección de una muestra de sangre para determinar el TTPA o la actividad de FVIII/FIX, la FMH recomienda que los pacientes eviten el ejercicio vigoroso antes de la toma de sangre.**
- **Observación: El ejercicio vigoroso o el estrés pueden elevar temporalmente la actividad del FVIII de pacientes con hemofilia A leve hasta el rango de referencia; por ende, los pacientes deberían descansar durante algunos minutos antes de la venopunción. BC**

Recolección de muestras

- La muestra de sangre debería recolectarse según las directrices normales.[5]
- De preferencia, la muestra debería recolectarse cerca del laboratorio a fin de garantizar su transporte rápido, y debería permanecer tapada durante su transporte.
- Los resultados de las pruebas pueden variar según el intervalo entre la recolección y la prueba, y según las condiciones de almacenamiento de la muestra.[6-8] Temperaturas más elevadas (>25°C) conducen a la pérdida de actividad del FVIII con el tiempo,[9] mientras que el almacenamiento en frío (2-8°C) puede conducir a la activación en frío de varios sistemas proteolíticos.[7, 10] El almacenamiento de las muestras de sangre antes de su procesamiento a temperaturas de 2-8°C puede conducir a una pérdida de FVIII y FVW suficiente para provocar que pacientes no afectados reciban un diagnóstico incorrecto de enfermedad de Von Willebrand (EVW).[11]
- Existen instrucciones específicas relacionadas con la recolección de muestras.[10] La venopunción debe ser aséptica y la muestra debe recolectarse dentro del minuto siguiente a la aplicación del torniquete, sin estasis venosa prolongada.
- La sangre deberá extraerse con una jeringa de plástico o un sistema de recolección con tubos al vacío. La aguja debería ser de calibre 19-21 para adultos, y 22-23 para niños pequeños. La recolección a través de catéteres venosos periféricos o de catéteres venosos centrales no heparinizados puede ser exitosa para muchas pruebas hemostáticas.[10,12]
- La sangre de un catéter permanente debería evitarse para algunas pruebas de coagulación, particularmente si se realizan pruebas de agregación plaquetaria.
- También debería evitarse la formación de burbujas o espuma en la muestra de sangre. Solamente es necesario desechar los primeros 2 mL de sangre si esta se recolecta a través de un catéter.[10]
- La muestra debería recolectarse en tubos de citrato que contengan 0.105M-0.109M (c3.2%) de citrato trisódico dihidratado acuoso, manteniendo la proporción de sangre a citrato en un rango de 9:1. Si el tubo contiene menos del 90% del volumen objetivo, los resultados podrían verse afectados, y la prolongación del TP y del TTPA es de esperarse cuando los tubos contienen menos del 80% del volumen objetivo.[10]
- Los pacientes con hematocrito elevado por encima del 55% tienen un volumen de plasma reducido que conduce a un incremento exponencial de TP y del TTPA, lo cual puede evitarse ajustando la proporción de sangre para el anticoagulante.[13,14]
- Los resultados de algunas pruebas de TP y de TTPA son diferentes si las muestras se recolectan en citrato trisódico al 3.8%.[10] La muestra debería mezclarse rápida y adecuadamente con una solución de citrato mediante inversión suave 3 o 4 veces.[10]
- Si el plasma desplaquetado (*platelet poor plasma* o PPP por su sigla en inglés) debe congelarse para pruebas futuras, las condiciones de almacenamiento afectarán la estabilidad del material congelado.[7] Si la muestra se congela a −70°C, puede almacenarse durante hasta seis meses.[7, 15] El almacenamiento a −20°C generalmente es inadecuado.

- Las muestras congeladas deben descongelarse rápidamente en un baño de agua durante 4–5 minutos a 37°C para evitar la formación de crioprecipitado.

Preparación del plasma desplaquetado

- La mayoría de las pruebas de coagulación requieren el uso de plasma desplaquetado.
- El plasma desplaquetado debería prepararse según las directrices estándar.[5, 7]
- El recuento plaquetario residual en el plasma desplaquetado depende de las condiciones de centrifugación, incluyendo efectos adversos en la prueba de la función plaquetaria si se utilizan centrífugas refrigeradas, ya que el frío puede activar las plaquetas.[7,10]
- El plasma desplaqeutado puede mantenerse a temperatura ambiente (20-25°C) antes de las pruebas.
- No debería usarse plasma hemolizado durante la recolección y el procesamiento para pruebas de la función plaquetaria, pruebas de TTPA o pruebas relacionadas, independientemente del método y el instrumento que se utilicen para el análisis.[7, 16, 17] Las pruebas de TP y fibrinógeno resultan menos afectadas, y solamente la hemólisis macroscópica in vitro podría ser relevante.[10, 16] Agregar hemolizado al plasma in vitro podría generar resultados erróneos.[16, 18]
- Los criterios de aceptación de muestras deberían ponderar los riesgos de rechazarlas (y el retraso o la falta de resultados) y los riesgos de aceptarlas y realizar las pruebas (y el grado en que los artefactos de la muestra puedan o no incidir en el manejo clínico).

RECOMENDACIÓN 3.2.3:

- **Para el diagnóstico y monitoreo de la hemofilia A y B, la FMH recomienda que las muestras de sangre se etiqueten inmediatamente con el nombre y apellido del paciente, un número de identificación o fecha de nacimiento, y la fecha y hora de la recolección de la muestra. Esto debería hacerse antes de alejarse del paciente.**
- **Observación: No existe consenso en cuanto a si un tubo debería etiquetarse inmediatamente antes o inmediatamente después de la recolección de la muestra. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.4:

- **La FMH recomienda que las muestras de sangre para la determinación de TP, TTPA o actividad del FVIII/FIX se recolecten en tubos de citrato que contengan 0.105-0.109M (alrededor de 3.2%) de citrato trisódico dihidratado acuoso, tapados durante su procesamiento, y mantenidos a una temperatura de 18-25°C durante su transporte y almacenamiento. Las muestras de sangre deberían centrifugarse a temperatura ambiente por un mínimo de 1700 g durante al menos 10 minutos, y ya sea analizarse dentro de las 8 horas posteriores a su recolección (4 horas para la prueba de FVIII:C) o almacenarse congeladas a una temperatura de −35°C o más baja.**
- **Observación: Debería evitarse el almacenamiento de muestras de sangre entera citrada a temperaturas de 2-8°C ya que esto podría conducir a la pérdida de actividad del FVIII.**
- **Observación: Las muestras de plasma desplaquetado pueden almacenarse a −35°C durante hasta 3 meses, y a −70°C durante hasta 6 meses, antes de determinar la actividad del FVIII/FIX. El almacenamiento de plasma desplaquetado a −20°C generalmente es inadecuado. No deberían utilizarse congeladores con función de autodescongelado para almacenar plasma desplaquetado antes de la determinación de TP, TTPA, o actividad del FVIII/FIX. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.5:

- **La FMH recomienda que las muestras de sangre para la determinación de TP, TTPA o actividad del FVIII/FIX deberían rechazarse y reponerse cuando el tubo de recolección contenga menos del 80% del volumen de llenado objetivo.**
- **Observación: Si el tubo de recolección contiene entre 80% y 90% de su volumen de llenado objetivo, los resultados obtenidos usando ciertos métodos podrían mostrar prolongaciones artefactuales menores del TP y del TTPA, y una reducción artefactual menor de la actividad del FVIII/FIX. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.6:

- **La FMH recomienda que las muestras de sangre para la determinación de TP, TTPA o actividad del FVIII/FIX deberían rechazarse y sustituirse si hubieran ocurrido coagulación o hemólisis in vitro durante la recolección y el procesamiento de la muestra.**
- **Observación: El impacto que la hemólisis in vitro tiene en el TP es insuficiente para afectar el tratamiento del paciente.**
- **Observación: Las muestras de pacientes con hemólisis in vivo recolectadas para la determinación de TP, TTPA o actividad del FVIII/FIX pueden aceptarse y analizarse. BC**

CUADRO 3-1 Interpretación de pruebas de detección

Diagnóstico posible	TP	TTPA	Recuento plaquetario
Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A o B	Normal	Prolongado [a]	Normal
EVW	Normal	Normal o prolongado [a]	Normal o reducido
Defecto plaquetario	Normal	Normal	Normal o reducido

Abreviaciones: EVW, enfermedad Von Willebrand; TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada.
[a] El mismo patrón puede ocurrir en presencia de FXI, FXII, precalicreína, o deficiencias de cininógeno de alto peso molecular.

Detección de la formación del coágulo

- Muchos laboratorios ahora cuentan con algún tipo de analizadores de la coagulación automáticos o semiautomáticos. Detectar con exactitud la formación del coágulo usando una técnica manual requiere considerable experiencia, particularmente si el tempo de coagulación es prolongado o si la concentración de fibrinógeno es baja, y el coágulo es delgado y tenue.
- Para las pruebas manuales, el tubo debería inclinarse 3 veces cada 5 segundos hasta un ángulo de aproximadamente 90° durante la observación. El tubo debería sumergirse en un baño de agua a 37°C entre inclinaciones.

Pruebas de detección

- Pueden usarse el recuento plaquetario, el TP y el TTPA cuando se sospecha un trastorno de la coagulación en el paciente.[19]
- La sensibilidad de las pruebas tanto de TP[20] como de TTPA[21, 22] a las deficiencias de factor se ve afectada por el tipo de reactivos usados para realizar las pruebas.

RECOMENDACIÓN 3.2.7:

- **Para la investigación de laboratorio de pacientes que se valoran debido a una sospecha clínica de hemofilia A, la FMH recomienda que la prueba de tiempo de protrombina también se realice usando un reactivo de laboratorio que contenga factor tisular humano.**
- **Observación: La hemofilia A algunas veces se descarta a pesar de la sospecha clínica de su presencia. Tales casos podrían tener otras deficiencias de factor. Algunos pacientes con ciertos defectos del FVII pueden tener síntomas similares a los de la hemofilia leve, pero presentar TP y actividad del FVII normales en el laboratorio si el reactivo del laboratorio contiene factor tisular no humano, de manera que el diagnóstico sería inexacto.** BC

RECOMENDACIÓN 3.2.8:

- **Para la investigación de laboratorio de pacientes en estudio debido a una sospecha clínica de hemofilia, la FMH recomienda que un resultado de TTPA dentro del rango de referencia no se utilice para descartar la presencia de hemofilia A o B leve.**
- **Observación: En algunos casos de hemofilia A o B leve, el TTPA podría estar dentro del rango normal.** BC

- La prueba de tiempo de sangrado carece de sensibilidad y especificidad, y también es proclive a errores relacionados con el desempeño. Por ende, se prefieren otras pruebas de la función plaquetaria, tales como la agregometría plaquetaria, de encontrarse disponibles.[23, 24]
- Con base en los resultados de estas pruebas es posible caracterizar parcialmente la categoría de trastorno de la coagulación, a fin de orientar el análisis subsiguiente (véase el Cuadro 3-1).
- Estas pruebas podrían no detectar anormalidades en pacientes con trastornos de la coagulación leves, entre ellos algunas variantes de la EVW, algunos casos genéticamente confirmados de hemofilia A o B leve, defectos de la función plaquetaria, deficiencia de FXIII, y aquellos defectos poco comunes de la fibrinólisis que pudieran estar relacionados con una tendencia hemorrágica.

Estudios de corrección

- Las pruebas de detección anormales pueden investigarse con mayor profundidad mediante estudios de corrección o de mezclas.
- Los estudios de corrección o de mezclas usando lotes de plasma normal (LPN) pueden ayudar a definir si los tiempos de coagulación prolongados se deben a una deficiencia de factor, o a anticoagulantes circulantes, o a inhibidores.
- El TTPA de una mezcla de plasma del paciente/normal podría ser inicialmente normal y después progresivamente prolongado al incubarse, cuando hay presencia de un inhibidor dependiente del tiempo (ej. muchos

autoanticuerpos adquiridos contra el FVIII), si bien este patrón pudiera ser variable en casos con cinética compleja.
- Los estudios de corrección, con plasma desprovisto de FVIII/FIX, pueden usarse para identificar la deficiencia específica, si no hubiera un ensayo de factor disponible.

RECOMENDACIÓN 3.2.9:

- **La FMH recomienda que un resultado de TTPA dentro del rango normal obtenido en una muestra que contenga una mezcla de volúmenes iguales de plasma del paciente y de lote de plasma normal que fue analizada inmediatamente después de la preparación de dicha mezcla no debería utilizarse para descartar la posible presencia de un inhibidor del FVIII.**
- **Observación: El TTPA de una mezcla de volúmenes iguales de plasma del paciente y del lote de plasma normal se vuelve sustancialmente prolongada en un periodo de 1 a 2 horas de incubación a 37°C si la muestra del paciente contiene un inhibidor neutralizante anti-FVIII. BC**

Ensayos de factor

- Se encuentran disponibles varios tipos de ensayos del FVIII, entre ellos ensayos de coagulación cromogénicos y fluorogénicos.[25-30] Los ensayos de coagulación de una etapa basados en el TTPA son las técnicas más comúnmente utilizadas en la mayoría de las regiones.[26, 27]
- El plasma desprovisto de FVIII y FIX debe estar completamente desprovisto de FVIII y FIX, respectivamente; es decir, debe contener <1 IU/dL y tener niveles normales de otros factores de coagulación.[1]
- El nivel de factores de coagulación en lotes de plasma normales varía considerablemente entre lotes;[31, 32] por ende, se ha establecido un sistema de unidades internacionales (UI) para la continuidad y rastreabilidad.[31, 33] Los niveles de factor se reportan en unidades internacionales, ya sea por mL o por decilitro (UI/dL). Si se usan UI/dL, entonces los resultados no son intercambiables con el porcentaje (%) del lote de plasma normal.[34]
- El uso de una sola prueba de dilución de plasma conduce a la inexactitud del ensayo en presencia de algunos inhibidores, entre ellos anticoagulante lúpico (AL),[35] inhibidores de factor de alta respuesta específicos, y algunos fármacos anticoagulantes,[36] y genera inexactitud en el ensayo.
- El método de calibración del ensayo puede afectar la calidad de los resultados.[37, 38] Cuando se someten al ensayo muestras de pacientes con hemofilia moderada o grave podría necesitarse una curva de calibración ampliada o separada. No es aceptable simplemente extender la curva de calibración por extrapolación sin analizar diluciones adicionales del plasma de calibración.
- Algunos casos de hemofilia A leve genéticamente confirmados muestran actividad normal del FVIII cuando se utiliza un ensayo de una sola etapa para el diagnóstico, pero muestran actividad reducida en ensayos de coagulación cromogénicos y de dos etapas.[39-46] Lo opuesto también podría ocurrir.[40, 47, 48] Esto quiere decir que se necesita más de un tipo de ensayo de FVIII para detectar todas las formas de hemofilia A leve.
- Todos los pacientes con actividad reducida del FVIII y un posible diagnóstico de hemofilia A deberían recibir una valoración de laboratorio completa a fin de descartar EVW. Esto es particularmente importante para diferenciar la variante Normandía de la EVW de la hemofilia A leve, dado que ambas tienen un nivel normal del antígeno del FVW generalmente relacionado con una actividad reducida del FVIII.[49]
- Los ensayos cromogénicos de FIX están cada vez más disponibles,[50-54] y un estudió reportó que, en algunos casos de hemofilia B, el ensayo cromogénico de FIX podría correlacionarse mejor con el cuadro clínico que el ensayo de una sola etapa.[53]
- Se han utilizado pruebas de generación de trombina para la caracterización de la hemofilia [55-57], pero su uso no es extendido.

RECOMENDACIÓN 3.2.10:

- **Para la investigación de laboratorio de pacientes que se valoran debido a una sospecha clínica de hemofilia A, la FMH recomienda el uso tanto del ensayo de una etapa de FVIII como del ensayo cromogénico de FVIII:C en el chequeo diagnóstico inicial.**
- **Observación: Ambos ensayos deberían realizarse aun cuando el resultado de uno de ellos muestre actividad del FVIII dentro del rango normal.**
- **Observación: El ensayo de una etapa de FVIII requiere el uso de plasma desprovisto de FVIII que contenga menos de 1 UI/dL (<1%) de actividad del FVIII y niveles normales de otros factores de coagulación que pueden incidir en el TTPA (fibrinógeno, FII, FV, FIX, FX, FXI, FXII, precalicreína, y cininógeno de alto peso molecular). BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.11:

- **Para la investigación de laboratorio de pacientes que se valoran debido a una sospecha clínica de hemofilia B, la FMH recomienda el uso del ensayo de una etapa de FIX en el chequeo diagnóstico inicial.**

- **Observación: Actualmente no hay datos suficientes para hacer recomendaciones sobre el papel del ensayo cromogénico de FIX en el chequeo diagnóstico inicial de la hemofilia B.**
- **Observación: El ensayo de una etapa de FIX requiere el uso de plasma desprovisto de FIX que contenga menos de 1 UI/dL (<1%) de actividad del FIX y niveles normales de otros factores de coagulación que pueden incidir en el TTPA (fibrinógeno, FII, FV, FVIII, FX, FXI, FXII, precalicreína, y cininógeno de alto peso molecular). BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.12:

- **Para los ensayos de una etapa o cromogénicos de FVIII/FIX, el plasma de referencia/estándar usado para la calibración, ya sea de preparación comercial o local, debe tener rastreabilidad con una norma internacional de la OMS, y los resultados deberían reportarse en unidades internacionales (UI).**
- **Observación: Los resultados deberían reportarse como UI/mL o UI/dL.**
- **Observación: En principio, el porcentaje es la unidad apropiada de actividad solamente cuando el ensayo se realice usando lotes de plasma normal como plasma de referencia, cuya actividad no se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.13:

- **Para la investigación de laboratorio debida a una sospecha clínica de hemofilia usando ensayos de una etapa de FVIII/FIX, la FMH recomienda el análisis utilizando 3 diluciones diferentes de muestras de plasma de prueba.**
- **Observación: Los resultados de las diluciones de plasma de prueba y estándar deberían compararse mediante análisis de líneas paralelas. Una manera de valorar esto es calcular el coeficiente de variación (CV) de los 3 resultados usando la ecuación CV = ([desviación estándar/media] × 100). Si el CV de los 3 resultados fuera menor a 15%, entonces debería reportarse el promedio de los 3 resultados. Si el CV fuera mayor a 15%, deberían examinarse los resultados. La presencia de inhibidores patológicos contra factores de coagulación específicos o de anticoagulantes lúpicos podría interferir con algunos ensayos de una etapa de FVIII y FIX. Algunos anticoagulantes terapéuticos también pueden mostrar este efecto de interferencia. En todas estas instancias, la actividad del factor se incrementa en el ensayo conforme aumenta la dilución del plasma. La actividad del factor se subestima cuando el plasma se diluye menos, y se obtiene un resultado más preciso de la actividad cuando el plasma de prueba se diluye más. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.14:

- **En poblaciones con presencia de anticoagulante lúpico, la FMH recomienda el uso de un reactivo para el TTPA que no sea sensible al anticoagulante lúpico para realizar ensayos de una etapa de FVIII/FIX. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.15:

- **Para todos los ensayos de una etapa de FVIII/FIX, solamente deberían usarse los tiempos de coagulación de las diluciones de la muestra de prueba que se encuentren dentro del rango cubierto por la curva de calibración para calcular la actividad FVIII/FIX en la muestra de prueba.**
- **Observación: Cuando se realizan ensayos con muestras de prueba de pacientes con hemofilia A o B moderada o grave podría necesitarse una curva de calibración ampliada o adicional. No es aceptable extender la curva de calibración por extrapolación sin analizar diluciones adicionales de plasma de referencia/calibración. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.16:

- **Para todos los tipos de ensayos de FVIII y FIX, debería incluirse una muestra de control interno de la calidad (CIC) con cada lote de muestras de prueba analizado. Los resultados solo deberían liberarse para fines de tratamiento del paciente después de confirmar que el resultado de CIC se encuentra dentro del rango objetivo para dicho material.**
- **Observación: Una descripción de cómo establecer rangos objetivo para materiales de CIC y cómo manejar resultados fuera del rango de CIC se encuentra disponible en el Manual de laboratorio de la FMH. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.17:

- **Para muestras de control interno de la calidad con actividad de FVIII/FIX en el rango de 50-150 UI/dL, el coeficiente de variación entre ensayos debería ser menor a 10%.**
- **Observación: Algunos estudios han demostrado que el uso de una curva de calibración almacenada está relacionado con un CV entre ensayos más elevado que el uso de una nueva curva de calibración generada junto con las muestras del paciente. BC**

Monitoreo posterior a infusiones de FVIII/FIX

- Una recuperación menor a la esperada y/o una vida media reducida de los concentrados de factor de coagulación (CFC) infundidos podrían ser un indicador precoz de la presencia de inhibidores.
- Para muestras que contienen CFC de FVIII o FIX, los resultados de los ensayos de FVIII o FIX podrían variar dependiendo de si se utiliza un ensayo cromogénico o un ensayo de una etapa para el análisis y, algunas veces, según los reactivos o kits específicos utilizados en el ensayo.
- Si se utilizan ensayos de factor para confirmar la eficacia del tratamiento o para hacer ajustes a las dosis, debe tenerse en cuenta que algunos ensayos no son adecuados para el monitoreo de algunos productos.[58]
- El uso de un ensayo que marcadamente sobreestima la actividad en comparación con los resultados esperados de la potencia señalada en la etiqueta del concentrado podría dar lugar al subtratamiento y a un riesgo clínico.
- Al momento de redactar estas guías no se ha establecido un consenso completo sobre el grado de tolerabilidad de la diferencia en resultados de los diversos ensayos antes de que el manejo del paciente se vea afectado de manera negativa; entre tanto, los ensayos que generan resultados que difieren en más de 25-30% de la potencia señalada en la etiqueta de la ampolleta de concentrado deberían evitarse o, en todo caso, no deberían usarse sin tomar en cuenta tales diferencias.
- • Pueden utilizarse ensayos internos de rutina para el monitoreo posinfusión, siempre que el sistema de ensayos locales (método y referencia/calibrador) se incluya en las guías del fabricante.[59] Cualquier ensayo local debería verificarse para usarse con el CFC específico que se está utilizando.[60]
- Varios artículos han revisado las pruebas publicadas relacionadas con el uso de ensayos específicos para el monitoreo de CFC de vida media prolongada (VMP) específicos y de CFC no modificados.[58, 60, 61]
- Los ensayos de una etapa para monitorear la molécula de cadena única del FVIII recombinante lonoctocog alfa (Afstyla®) subestimaron la potencia relativa en un 45%, mientras que el ensayo cromogénico recuperó los valores esperados,[62] lo cual dio lugar a la recomendación de que el ensayo cromogénico es preferible, y que los resultados de los ensayos de una etapa deberían multiplicarse por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad de FVIII del paciente.[63] Dicho método no corrigió completamente las diferencias entre reactivos,[64] y algunos expertos han recomendado específicamente que no se utilice un ensayo que se sabe genera valores discrepantes y multiplicar el resultado por un factor de corrección de esta manera.[65] Dado que puede haber una variación de lote a lote en los reactivos utilizados para los ensayos de factor, dicho factor de conversión debería verificarse para los números de lote que se utilizan.
- Hay numerosos estudios de ensayos publicados que comparan los resultados en muestras que contienen CFC, incluso FVIII de VMP y concentrados de FIX. A pesar de lo anterior, al momento de la redacción de estas guías hay varios reactivos para ensayos cromogénicos y de una etapa que no han sido estudiados para su uso con algunos CFC. Se recomienda al lector consultar las referencias en el Cuadro 3-2 (FVIII) y en el Cuadro 3-3 (FIX) para ver las pruebas que documentan las recomendaciones que aparecen más abajo.

RECOMENDACIÓN 3.2.18:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con concentrados de FVIII o FIX, la FMH recomienda que los laboratorios utilicen un ensayo de FVIII/FIX que haya sido validado para su uso con el concentrado específico utilizado para el tratamiento.**
- **Observación: Esta recomendación es particularmente importante para formas moleculares modificadas de FVIII y FIX. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.19:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con concentrados de FVIII derivados de plasma, la FMH recomienda el uso de un ensayo de FVIII, cromogénico o de una etapa, calibrado con plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.20:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con CFC que contienen FVIII recombinante de longitud completa, la FMH recomienda el uso de un ensayo de FVIII, cromogénico o de una etapa, calibrado con plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.21:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con efmoroctocog alfa [FVIII recombinante fusionado con inmunoglobulina humana G1 (rFVIIIFc); Elocta®/ Eloctate®], la FMH recomienda el uso de un ensayo de FVIII, cromogénico o de una etapa, calibrado con**

CUADRO 3-2 Publicaciones con datos relativos al uso de diferentes ensayos de FVIII en presencia de concentrados de factor VIII recombinantes y modificados

Tipo de producto	Marca	Nombre internacional de dominio público	Referencias
Recombinante de longitud completa	Advate®, Kogenate® FS, Kovaltry®	Octocog alfa	Church (2018)[66], Kitchen (2016)[67], Kitchen (2016)[68], Turecek (2016)[69]
FVIII con BDD	NovoEight®	Turoctocog alfa	Viuff (2011)[70]
FVIII con BDD	ReFacto AF®	Moroctocog alfa	Kitchen (2016)[68], Jacquemin (2018)[71], Cauchie (2013)[72], Morfini (2003)[73], Ingerslev (2004)[74], Santoro (2009)[75]
FVIII con BDD fusionado a la porción Fc de la IgG1	Elocta®/Eloctate®	Efmoroctocog alfa	Powell (2012)[76], McCue (2015)[77], Sommer (2014)[78], Kitchen (2019)[79]
FVIII con dominio B truncado, con fracción de polietilenglicol de 40 kDa en un sitio específico	Esperoct®	Turoctocog alfa pegol	Hillarp (2017)[80], Pickering (2016)[81], Persson (2019)[82], Ezban (2019)[83], Hegemann (2019)[84], Tiefenbacher (2019)[85]
FVIII con BDD, con polietilenglicol de 60 kDa en un sitio específico	Jivi®	Damoctocog alfa pegol	Church (2018)[66], Gu (2014)[86]
FVIII recombinante de longitud completa, con pegilación de 20 kDa en	Adynovate®/Adynovi®	Rurioctocog alfa pegol	Turecek (2016)[69], Bulla (2017)[87], Weber (2017)[88]
un sitio no específico	Adynovate®/Adynovi®	Rurioctocog alfa pegol	St Ledger (2018)[62], Bowyer (2017)[64]
FVIII recombinante de cadena única	Afstyla®	Lonoctocog alfa	Turecek (2016)[69], Vanguru (2018)[89]
FVIII porcino recombinante con BDD	Obizur®	Susoctocog alfa	

Nota: Los productos terapéuticos se identifican tanto por su marca como por su nombre internacional de dominio público porque este último es de uso más común y más reconocido entre la comunidad.

Abreviaciones: BDD, con dominio B eliminado; FVIII, factor VIII; kDA, kilodalton.

CUADRO 3-3 Publicaciones con datos relativos al uso de diferentes ensayos de FIX en presencia de concentrados de factor IX recombinantes y modificados

Tipo de producto	Marca	Nombre internacional de dominio público	Referencias
Recombinante	No identificado	No identificado	Wilmot (2014)[90]
FIX recombinante fusionado a la porción Fc de la IgG1	Alprolix®	Eftrenonacog alfa	Kershaw (2018) [54], Sommer (2014)[91], Bowyer (2019)[92]
Proteína de fusión recombinante que enlaza el FIX a la albúmina	Idelvion®	Albutrepenonacog alfa	Horn (2019)[51], Bowyer (2019)[92]
FIX recombinante con pegilación de 40 kDa dirigida a un sitio específico	Refixia®/Rebinyn®	Nonacog beta pegol	Bowyer (2016)[52], Rosen (2016)[93], Tiefenbacher (2017)[94], Ezban (2019)[95]

Nota: Los productos terapéuticos se identifican tanto por su marca como por su nombre internacional de dominio público porque este último es de uso más común y más reconocido entre la comunidad.

Abreviaciones: FIX, factor IX; IgG1, inmunoglobulina G1; kDA, kilodalton.

plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS. BC

RECOMENDACIÓN 3.2.22:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con turoctocog alfa pegol [FVIII recombinante con dominio B truncado, con fracción de polietilenglicol de 40 kDa en un sitio específico (N8-GP); Esperoct®], la FMH recomienda el uso de un ensayo cromogénico de FVIII o un ensayo de FVIII de una sola etapa basado en el TTPA con reactivos validados, entre ellos algunos reactivos activadores de ácido elágico (Actin®, Actin®FS, SynthAFax™, DG Synth™) y algunos reactivos activadores de sílica (Pathromtin®SL, SynthASil™), calibrados con un plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.**
- **Observación: Los ensayos de una etapa de FVIII con reactivos para TTPA de alta sensibilidad de marca APTT-SP™, STA®-PTT Automate, o TriniCLOT™ subestiman considerablemente la verdadera actividad del FVIII del N8-GP y no deberían utilizarse. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.23:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con damoctocog alfa pegol [FVIII recombinante con dominio B eliminado, con una fracción de polietilenglicol ramificada de 60 kDa en un sitio específico (BDD-rFVIII); Jivi®], la FMH recomienda el uso de un ensayo cromogénico de FVIII o de un ensayo de una etapa de FVIII, basado en el TTPA, con reactivos validados, entre ellos el reactivo activador de ácido elágico Actin®FSL y algunos reactivos activadores de sílica (Pathromtin®SL, SynthASil™), calibrados con un plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.**
- **Observación: Los ensayos de una etapa de FVIII con el reactivo activador de ácido elágico Actin®FS, o con el reactivo activador de caolín C. K. Prest®, sobreestiman considerablemente la verdadera actividad del FVIII y no deberían usarse. Los ensayos de una etapa de FVIII con los reactivos APTT-SP™y STA®-PTT Automate subestiman considerablemente la verdadera actividad del FVIII y no deberían usarse. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.24:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con rurioctocog alfa pegol (FVIII recombinante de longitud completa con polietilenglicol de 20-kDa en un sitio no específico; Adynovate®/Adynovi®), la FMH considera que se requieren más estudios de ensayos de laboratorio para documentar recomendaciones sobre monitoreo de laboratorio.**
- **Observación: Existen hallazgos conflictivos en la literatura que valora el uso de ensayos cromogénicos y de una etapa de FVIII en muestras que contienen rurioctocog alfa pegol. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.25:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con lonoctocog alfa [FVIII recombinante de cadena única (rVIII-SingleChain); Afstyla®], la FMH recomienda el uso de un ensayo cromogénico de FVIII, calibrado con un plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.**
- **Observación: El resumen de las características del producto recomienda ensayos cromogénicos. También establece que el resultado del ensayo de una etapa de FVIII subestima el nivel de actividad del FVIII en aproximadamente 45%, en comparación con el resultado del ensayo cromogénico, y sugiere que, si se utilizara el ensayo de una sola etapa, el resultado debería multiplicarse por un factor de 2. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.26:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con concentrados de FIX derivados de plasma, la FMH recomienda el uso de un ensayo de FIX, cromogénico o de una etapa, calibrado con un plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.27:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con concentrados de factor de coagulación que contienen FIX recombinante no modificado, la FMH recomienda el uso de un ensayo de una etapa de FIX, calibrado con un plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.**
- **Observación: Se ha reportado que los ensayos cromogénicos de FIX subestiman la actividad del FIX del concentrado de FIX recombinante. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.28:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con eftrenonacog alfa [FIX recombinante fusionado con inmunoglobulina humana G1 (rFIXFc); Alprolix®], la FMH recomienda el uso de un ensayo cromogénico de FIX o de un ensayo de una etapa de FIX basado en**

el TTPA, con reactivos validados, entre ellos algunos reactivos activadores de ácido elágico (Actin®, Actin®FS, Actin®FSL), algunos reactivos activadores de sílica (Pathromtin®SL, SynthASil™), y un reactivo activador de polifenol (Cephascreen®), calibrados con un plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.

- **Observación: Los ensayos de una etapa de FIX con STA®-PTT Automate o reactivos con activador de caolín (C. K. Prest®) subestiman considerablemente la verdadera actividad del rFIXFc (Alprolix®) y no deberían usarse. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.29:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con albutrepenonacog alfa [FIX recombinante fusionado con albúmina humana recombinante (rFIX-FP); Idelvion®], la FMH recomienda el uso de un ensayo de una etapa de FIX, basado en el TTPA, con reactivos validados, entre ellos algunos reactivos activadores de sílica (Pathromtin®SL, SynthASil™), calibrados con un plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.**
- **Observación: Los ensayos de una etapa de FIX con el reactivo activador de ácido elágico Actin®FS, o con el reactivo activador de caolín C. K. Prest®, subestiman considerablemente la verdadera actividad del rFIX-FP (Idelvion®) y no deberían usarse. Los ensayos de una etapa con el reactivo activador del ácido elágico SynthAFax™ o los ensayos cromogénicos de FIX sobreestiman considerablemente la verdadera actividad del rFIX-RFP (Idelvion®) y no deberían usarse. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.30:

- **Para el monitoreo de la terapia de reemplazo con nonacog beta pegol [FIX recombinante con una fracción de polietilenglicol de 40-kDa (N9-GP); Refixia®/Rebinyn®], la FMH recomienda el uso de un ensayo cromogénico de FIX o un ensayo de una etapa de FIX basado en el TTPA, con reactivos validados, entre ellos el reactivo activador de ácido elágico SynthAFax™, o el reactivo activador de polifenol Cephascreen®, calibrados con un plasma estándar que se haya establecido contrastándolo con una norma internacional de la OMS.**
- **Observación: La mayoría de los ensayos de una etapa de FIX sobreestiman o subestiman considerablemente la verdadera actividad del FIX del N9-GP y no deberían usarse. Los ensayos de una etapa usando el reactivo activador de ácido elágico SynthAFax™ o el reactivo activador de polifenol Cephascreen®, son adecuados para el monitoreo de la terapia con N9-GP. BC**

Emicizumab

- El emicizumab es un anticuerpo biespecífico diseñado que se une tanto al FIX/FIXa como al FX/FXa humanos, que no está regulado por los mecanismos que regulan al FVIII, pero que actúa como un mimético del FVIII.[96, 97]
- El emicizumab acorta considerablemente el TTPA hasta el rango de referencia o por abajo de este, independientemente de los reactivos utilizados, lo que quiere decir que el emicizumab afecta todas las pruebas y ensayos de laboratorio basados en el TTPA.[98-100]
- El emicizumab interfiere considerablemente en los ensayos cromogénicos de FVIII que usan FIXa y FX humanos, pero no en los que usan FIXa y FX de origen bovino. Es necesaria la verificación local de los kits para ensayos cromogénicos que contienen FX bovino y FIXa humano.[98, 99]
- El emicizumab puede medirse y reportarse en µg/mL usando un ensayo de una etapa modificado con mayor dilución en la muestra de prueba (en tampón para ensayo) y calibrado con calibradores específicos para emicizumab.[99]

RECOMENDACIÓN 3.2.31:

- **En el caso de pacientes que reciben emicizumab y para quienes se requiere confirmación de los niveles esperados de emicizumab, la FMH recomienda usar un ensayo de una etapa modificado que incluya un paso adicional de predilución del plasma de prueba y la calibración de ensayo con calibradores específicos para emicizumab.**
- **Observación: Incluso con niveles subterapéuticos de emicizumab, el TTPA podría ser normal o subnormal en pacientes con hemofilia A grave, con o sin inhibidores. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.32:

- **Para la determinación de la actividad del FVIII en pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab, la FMH recomienda el uso de un ensayo cromogénico de FVIII que contenga FX bovino.**
- **Observación: A niveles terapéuticos, el emicizumab afecta cualquier ensayo cromogénico de FVIII que contenga FX de origen humano. El emicizumab también podría afectar ensayos cromogénicos de FVIII que contengan FIXa de origen humano y FX de origen bovino, pero solo con niveles de emicizumab mayores que los esperados en pacientes que reciben las dosis recomendadas. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.33:

- **Para la determinación de niveles de inhibidores del FVIII en pacientes que reciben emicizumab, la FMH recomienda el uso de un ensayo cromogénico de FVIII que contenga FX bovino. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.34:

- **Para pacientes en los que se sospecha la presencia de un anticuerpo neutralizante antiemicizumab, la FMH recomienda medir los niveles de emicizumab usando un ensayo de una etapa modificado que incluya un paso adicional de predilución del plasma de prueba y la calibración de ensayo con calibradores específicos para emicizumab.**
- **Observación: Si estuvieran disponibles, también pueden usarse ensayos validados de anticuerpos antifármacos para este fin. BC**

Pruebas de inhibidores

- Los inhibidores funcionales de la hemostasia encontrados más frecuentemente son anticoagulantes lúpicos, que no están dirigidos contra factores de la coagulación específicos y cuya presencia debería excluirse antes de realizar pruebas específicas de inhibidores de factor.
- Los resultados de pruebas de TTPA en mezclas de plasma de prueba y plasma normal pueden ser difíciles de interpretar, particularmente debido a que, en la hemofilia adquirida, inicialmente podría haber una corrección completa del TTPA, incluso en presencia de un anticuerpo anti-FVIII específico potente. Si el anticuerpo anti-FVIII se encontrara presente, el TTPA de esta mezcla será prolongado con la incubación.
- La mayoría de los inhibidores del FVIII que se desarrollan de manera secundaria a la terapia de reemplazo en pacientes con hemofilia A muestra un patrón característico: El TTPA de una mezcla paciente/ lote de plasma normal es intermedio; es decir entre los TTPA de los dos materiales, y se prolonga todavía más cuando la mezcla se incuba a 37°C durante 1-2 horas.
- La confirmación de que un inhibidor está dirigido contra un factor de coagulación específico requiere un ensayo de inhibidor específico.
- La cuantificación del título del inhibidor se realiza en el laboratorio, de preferencia utilizando el ensayo Nijmegen-Bethesda modificado para detección de inhibidores del FVIII,[1] debido a que esta modificación ofrece una mejor especificidad y sensibilidad en comparación con el ensayo Bethesda original.[101-109]
- Los resultados de los ensayos Bethesda para detectar inhibidores pueden verse afectados por el uso de diferentes diluciones de la muestra de prueba antes de que dichas diluciones se mezclen con plasma normal.[110]
- Para pacientes que reciben tratamiento con FVIII o FIX ya no es necesario evitar la administración de concentrados de factor días antes de realizar el ensayo si se utiliza la modificación de neutralización con calor del ensayo Nijmegen-Bethesda, la cual inactiva el FVIII/FIX en la muestra para permitir la detección del inhibidor.[109, 111-113] Esto no es necesario si el FVIII/FIX es <5 UI/dL en la muestra de prueba, dado que este bajo nivel no tendrá un efecto importante en los cálculos del título del inhibidor.
- Pueden utilizarse diferentes tipos de ensayos de FVIII para determinar el FVIII durante el ensayo Nijmegen-Bethesda para la detección de inhibidores.[114-118] El protocolo para el programa nacional de inhibidores de EE. UU. requiere que se utilice un ensayo cromogénico cuando se observan resultados positivos de inhibidores del FVIII por debajo de 2.0 UB.[108] Si hubiera sospecha de anticoagulante lúpico o si la muestra tuviera anticoagulantes terapéuticos tales como heparina o inhibidores directos de FXa o FIIa, podría ser útil confirmar la presencia de inhibidores usando un ensayo cromogénico para medir la actividad de factor residual (en lugar de un ensayo de una etapa).
- Un título de inhibidor de ≥0.6 UB/mL debería considerarse clínicamente importante.[119, 120]
- Algunos anticuerpos anti-FVIII no neutralizantes que no son detectados por el ensayo Nijmegen-Bethesda podrían ser clínicamente importantes porque podrían incrementar la eliminación de FVIII, y pueden medirse con la técnica ELISA.[121-128]

RECOMENDACIÓN 3.2.35:

- **Para la determinación de inhibidores anti-FVIII en una muestra que contenga más de 5 UI/dL de actividad del FVIII, la FMH recomienda que, antes de la prueba, la muestra se caliente a 56°C durante 30 minutos y se centrifugue a temperatura ambiente por un mínimo de 1700 g durante por lo menos 5 minutos.**
- **Observación: El límite de cuantificación del ensayo Nijmegen-Bethesda para la detección de inhibidores del FVIII es de alrededor de 0.6 UB/mL.**
- **Observación: El ensayo Nijmegen-Bethesda para la detección de inhibidores del FVIII requiere el uso de lotes de plasma normal tamponados como fuente de FVIII, que luego se mezclan con un volumen igual de plasma desprovisto de FVIII para preparar la mezcla de control. BC**

RECOMENDACIÓN 3.2.36:

- **Para la determinación de inhibidores anti-FIX en una mezcla que contenga más de 5 UI/dL de actividad del FIX, la FMH recomienda que, antes de la prueba, la muestra se caliente a 56°C durante 30 minutos y se centrifugue a temperatura ambiente por un mínimo de 1700 g durante por lo menos 5 minutos.** BC

RECOMENDACIÓN 3.2.37:

- **Para la cuantificación de inhibidores anti-FVIII, la FMH recomienda que se utilice el ensayo Nijmegen-Bethesda.**
- **Observación: Los ensayos Bethesda detectan anticuerpos neutralizantes. Una pequeña proporción de los anticuerpos anti-FVIII no son neutralizantes, acortan la vida media del FVIII infundido, y no se detectan con los ensayos Bethesda.**
- **Observación: La modificación Nijmegen describe un método específico para tamponar lotes de plasma normal; otros métodos de tamponado podrían ser adecuados.** BC

RECOMENDACIÓN 3.2.38:

- **Para la cuantificación de inhibidores del FVIII y del FIX, la FMH recomienda que solamente se utilice la actividad del FVIII/FIX residual entre 25% y 75% del FVIII/FIX en la mezcla de control para calcular las concentraciones del inhibidor.**
- **Observación: los resultados más precisos de inhibidores se obtienen cuando la actividad de FVIII/FIX residual es cercana al 50% del nivel en la mezcla de control.** BC

RECOMENDACIÓN 3.2.39:

- **Para la cuantificación de inhibidores anti-FVIII de título bajo (<2 UB/mL), la FMH recomienda el uso de un ensayo cromogénico Nijmegen-Bethesda de FVIII para medir la actividad del FVIII residual.**
- **Observación: El uso de un ensayo cromogénico Nijmegen-Bethesda de FVIII en lugar de un ensayo de una etapa de FVIII ofrece mayor especificidad y reduce una posible variabilidad en la medición del FVIII residual, lo cual lleva a una subestimación, hasta el grado de que se reporte un inhibidor positivo falso, cuando no hay inhibidor presente.** BC

Terapia génica

- Se han reportado discrepancias entre los resultados de ensayos de una etapa y cromogénicos después de terapia génica tanto de FVIII como de FIX.
- Los resultados de los ensayos de una etapa de FVIII fueron aproximadamente 1.65 veces más altos[129] y 1.5 veces más altos[130] que los ensayos cromogénicos para dos diferentes terapias con FVIII con dominio B eliminado (BDD por su sigla en inglés), lo cual contrasta con CFC que contienen FVIII con BDD, en los que los resultados del ensayo cromogénico son más elevados que los resultados del ensayo de una etapa.[58, 75]
- Los resultados de los ensayos de una etapa de FIX variaron según los reactivos usados, pero fueron más altos que los resultados obtenidos en ensayos cromogénicos de FIX en pacientes que recibieron terapia génica de FIX, con una actividad específica alta en la variante de Padua del FIX.[131]

RECOMENDACIÓN 3.2.40:

- **Para la cuantificación de la actividad del FVIII en receptores de transferencias genéticas, la FMH considera que es necesaria mayor investigación a fin de determinar la exactitud relativa de los ensayos cromogénicos y de una etapa para pronosticar la protección hemostática.**
- **Observación: El ensayo de una etapa parece producir consistentemente resultados de la actividad del FVIII que son aproximadamente 1.6 veces mayores que los obtenidos con el ensayo cromogénico para múltiples productos de transferencia genética de FVIII. Podría ser necesaria la correlación con la actividad específica de FVIII tanto derivados de plasma como recombinantes y con la respuesta clínica para la determinación exacta de la actividad del FVIII en los receptores.** BC

RECOMENDACIÓN 3.2.41:

- **Para la cuantificación de la actividad del FIX en receptores de transferencias genéticas, la FMH considera que es necesaria mayor investigación a fin de determinar la exactitud relativa de los ensayos cromogénicos y de una etapa para pronosticar la protección hemostática.**
- **Observación: El FIX Padua (R338L) se ha utilizado para la terapia génica porque tiene una actividad específica más alta que el FIX nativo. El ensayo de una etapa parece producir consistentemente resultados de la actividad del FIX Padua que son aproximadamente 1.6 veces mayores que los obtenidos con el ensayo cromogénico. Es necesaria la correlación con la actividad específica de FIX tanto derivados de plasma como recombinantes para la determinación exacta de la actividad del FIX Padua en los receptores.** BC

Personal capacitado

- Un profesional de laboratorio interesado en la coagulación debe tener una comprensión profunda de las pruebas a fin de lograr resultados exactos.

- En algunos casos podría ser provechoso contar con un profesional de laboratorio que haya recibido capacitación adicional en un centro especializado.

3.3 Uso del equipo y los reactivos correctos

Equipo

- Los requisitos básicos del equipo de laboratorio abarcan un baño de agua de 37°C ± 0.5°C para el descongelamiento rápido de muestras congeladas y para la realización de pruebas manuales en aquellas muestras en las que el análisis automatizado hubiera fallado, y pipetas automáticas calibradas.
- No deberían reutilizarse los insumos de plástico y vidrio usados en las pruebas de coagulación.
- Los coagulómetros automatizados ofrecen considerables ventajas en comparación con los métodos manuales de algunos semiautomatizados, entre ellas una mejor exactitud, precisión, repertorio y, en algunos casos, detección automática de problemas preanalíticos.

Selección de coagulómetros

- Entre las consideraciones importantes en la selección de coagulómetros se cuentan las siguientes:
  - repertorio de pruebas;
  - requisitos operativos, incluyendo servicio técnico y respuesta en caso de fallas en el instrumento;
  - rendimiento;
  - comparabilidad entre los resultados del analizador primario y cualesquiera métodos de respaldo;
  - compatibilidad con tubos de muestras sanguíneas y recipientes de almacenamiento de plasma usados localmente; y
  - seguridad.
- Se requiere información respecto a las características de funcionamiento del sistema. Esta puede obtenerse de una variedad de fuentes, entre ellas literatura publicada y datos del fabricante, pero también podría ser necesario algún tipo de valoración local. Hay orientación detallada disponible sobre selección y valoración de analizadores.[132, 133]

Reactivos

- Es una buena práctica garantizar la continuidad del abastecimiento de un reactivo seleccionado, poniendo atención a la continuidad de los lotes y a una vida útil larga. Esto puede lograrse solicitando al proveedor que retenga lotes para el laboratorio, si fuera posible.
- Las diferentes marcas de reactivos pueden tener diferentes sensibilidades y no deberían utilizarse simultáneamente, a menos que esto se realice con un fin específico.
- Debería definirse un rango de referencia normal para todos los métodos. Existe orientación práctica publicada sobre este tema,[1] y para el TTPA deben tenerse en cuenta las condiciones de recolección y de procesamiento de la muestra a nivel local.

3.4 Aseguramiento de la calidad

- El aseguramiento de la calidad abarca todos los aspectos del proceso diagnóstico, desde la toma de muestras, la separación y el análisis, y el control interno de la calidad (CIC), hasta el informe de resultados y asegurarse de que estos lleguen al médico apropiado dentro del tiempo adecuado.

Control interno de la calidad

- El control interno de la calidad se utiliza para establecer si una serie de técnicas y procedimientos se están implementando consistentemente durante un periodo determinado.
- Las medidas de CIC se toman para garantizar que los resultados de las investigaciones de laboratorio sean lo suficientemente confiables para apoyar la toma de decisiones médicas, monitorear la terapia, y diagnosticar anormalidades hemostáticas.
- La exposición gráfica de los resultados del control de calidad; por ejemplo, en forma de gráficas Levey-Jennings, puede facilitar la revisión de tendencias en los resultados del CIC.

Control externo de la calidad

- El control externo de la calidad (CEC) ayuda a identificar el grado de concordancia entre los resultados del laboratorio local y los obtenidos por otros centros.
- El Esquema Internacional de Valoración Externa de la Calidad (IEQAS por su sigla en inglés) de la FMH está específicamente diseñado para satisfacer las necesidades de centros de tratamiento de hemofilia de todo el mundo. Este esquema incluye análisis relevantes al diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la coagulación. Puede solicitarse a la FMH[134] información detallada sobre el esquema, operado en colaboración con el Servicio Nacional de Valoración Externa de la Calidad (UK NEQAS por

su sigla en inglés) para la Coagulación de la Sangre, en Sheffield, Reino Unido.

- Para que un laboratorio pueda lograr un alto grado de confiabilidad en sus pruebas, y para participar con éxito en un programa de valoración externa de la calidad, el laboratorio debe tener acceso a reactivos y técnicas adecuadas, así como contar con un número apropiado de personal debidamente capacitado.

RECOMENDACIÓN 3.4.1:

- **La FMH recomienda enfáticamente que los laboratorios de coagulación implementen programas de aseguramiento de la calidad para todos los sistemas de laboratorio a fin de garantizar la observancia de la calidad, y la confiabilidad de los procedimientos y los reportes de pruebas de laboratorio hematológicas para el diagnóstico y el tratamiento de la hemofilia.** BC

RECOMENDACIÓN 3.4.2:

- **Para pruebas de detección de la hemostasia, la FMH recomienda realizar controles internos de calidad con por lo menos dos niveles de muestras de control interno de la calidad (muestras de plasma normales y anormales) para todos los lotes de prueba, por lo menos diariamente.** BC

RECOMENDACIÓN 3.4.3:

- **La FMH recomienda enfáticamente que los laboratorios clínicos participen de manera continua en la valoración externa de la calidad de cada uno de los ensayos utilizados para el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia.**
- **Observación: La participación en el Esquema Internacional de Valoración Externa de la calidad (IEQAS) de la FMH permite a los laboratorios mejorar y estandarizar las pruebas de laboratorio para la hemofilia.** BC

Referencias

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual*, 2nd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2010. https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf. Accessed September 12, 2019.
2. Venema CL, Schutgens REG, Fischer K. Pathophysiological mechanisms of endogenous FVIII release following strenuous exercise in non-severe haemophilia: a review. *Thromb Haemost*. 2017;117(12):2237-2242.
3. Austin AW, Wirtz PH, Patterson SM, Stutz M, von Kanel R. Stress-induced alterations in coagulation: assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom Med*. 2012;74(3):288-295.
4. Delbruck C, Miesbach W. The course of von Willebrand factor and factor VIII activity in patients with von Willebrand disease during pregnancy. *Acta Haematol*. 2019;142(2):71-78.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays*, 5th ed. Vol. 28, No. 5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1399/h21a5_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
6. Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36(7):459-462.
7. Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):576-585.
8. Omidkhoda A, Tabatabaei MR, Atarodi K, Karimi K, Froushani AR, Pourfathollah AA. A comparative study of the effects of temperature, time and factor VIII assay type on factor VIII activity in cryoprecipitate in Iran. *Blood Transfus*. 2011;9(4):394-399.
9. Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Sci Rep*. 2014;4:3868.
10. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):565-575.
11. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J. Potential laboratory misdiagnosis of hemophilia and von Willebrand disorder owing to cold activation of blood samples for testing. *Am J Clin Pathol*. 2004;122(5):686-692.
12. Espenhain Landgrebe L, Schlosser Mose L, Palarasah Y, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM. The effects of sampling from a peripheral venous catheter compared to repeated venepunctures on markers of coagulation, inflammation, and endothelial function. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(8):584-589.
13. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(3):400-405.
14. Siegel JE, Swami VK, Glenn P, Peterson P. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and APTT results. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(1):106-110.
15. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, Colesse G, Gourmelin Y. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12(4):229-236.
16. Woolley A, Golmard JL, Kitchen S. Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on Stago STA-Compact-Max analyser. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(4):375-388.
17. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(3):258-266.
18. Laga AC, Cheves TA, Sweeney JD. The effect of specimen hemolysis on coagulation test results. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(5):748-755.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H47-A2 One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test*, 2nd ed. Vol. 28, No. 20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1394/h47a2_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
20. Girolami A, Scarparo P, Bonamigo E, Treleani M, Lombardi AM. Homozygous FVII deficiencies with different reactivity towards tissue thromboplastins of different origin. *Hematology*. 2012;17(6):350-354.
21. Bowyer A, Smith J, Woolley AM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(2):212-218.
22. Jennings I, Kitchen DP, Kitchen S, Woods TA, Walker ID. Investigation of a prolonged APTT: different approaches taken by laboratories to achieve the same diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(2):177-182.
23. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med*. 1995;15(1):1-38.
24. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood*. 1992;79(9):2495-2497.

25. Kitchen S, Signer-Romero K, Key NS. Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment. *Haemophilia*. 2015;21(4):550-557.
26. Gomez K, Chitlur M, GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. *Thromb Haemost* 2013;109(4):738-743.
27. Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, et al. A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):757-764.
28. Al-Samkari H, Croteau SE. Shifting landscape of hemophilia therapy: implications for current clinical laboratory coagulation assays. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1082-1090.
29. Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2):210-215.
30. Kusch M, Grundmann C, Keitel S, Konig H. Factor VIII assay mimicking in vivo coagulation conditions. *Haemophilia*. 2014;20(2):e164-e170.
31. Bangham DR, Biggs R, Brozovic M, Denson KW, Skegg JL. A biological standard for measurement of blood coagulation factor VIII activity. *Bull World Health Organ*. 1971;45(3):337-351.
32. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Thromb Haemost*. 2001;85(4):634-638.
33. Hubbard AR, Heath AB. Standardization of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the WHO 5th International Standard (02/150). *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1380-1384.
34. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Standardisation of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the 4th International Standard (97/586). *Thromb Haemost*. 2001;85(4):634-638.
35. Tang N, Yin S. An easy method to eliminate the effect of lupus anticoagulants in the coagulation factor assay. *Clin Lab*. 2016;62(7):1363-1365.
36. Bonar R, Favaloro EJ, Mohammed S, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology*. 2016;48(1):60-71.
37. Lattes S, Appert-Flory A, Fischer F, Jambou D, Toulon P. Measurement of factor VIII activity using one-stage clotting assay: a calibration curve has not to be systematically included in each run. *Haemophilia*. 2011;17(1):139-142.
38. Guy S, Sermon-Cadd AM, Shepherd FM, Kitchen S, Bowyer AE. A cost-effective approach to factor assay calibration using a truncated live calibration curve. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(5):679-683.
39. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, Lloyd JV. Familial discrepancy between the one-stage and two-stage factor VIII methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1994;87(4):846-848.
40. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Hamostaseologie*. 2010;30(4):207-211.
41. Duncan EM, Rodgers SE, McRae SJ. Diagnostic testing for mild hemophilia A in patients with discrepant one-stage, two-stage, and chromogenic factor VIII: C assays. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(3):272-282.
42. Moser KA, Adcock Funk DM. Chromogenic factor VIII activity assay. *Am J Hematol*. 2014;89(7):781-784.
43. Bowyer AE, Van Veen JJ, Goodeve AC, Kitchen S, Makris M. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica*. 2013;98(12):1980-1987.
44. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, Muller J, Oldenburg J. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):851-861.
45. Trossaert M, Lienhart A, Nougier C, et al. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. *Haemophilia*. 2014;20(4):550-558.
46. Trossaert M, Boisseau P, Quemener A, et al. Prevalence, biological phenotype and genotype in moderate/mild hemophilia A with discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity. *J Thromb Haemost*. 2011;9(3):524-530.
47. Bowyer AE, Goodeve A, Liesner R, Mumford AD, Kitchen S, Makris M. p.Tyr365Cys change in factor VIII: haemophilia A, but not as we know it. *Br J Haematol*. 2011;154(5):618-625.
48. Lyall H, Hill M, Westby J, Grimley C, Dolan G. Tyr346—>Cys mutation results in factor VIII: C assay discrepancy and a normal bleeding phenotype—is this mild haemophilia A? *Haemophilia*. 2008;14(1):78-80.
49. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. *Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization*. Treatment of Hemophilia Monograph No. 55. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia, 2017. https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-von-willebrand-disease-phenotypic-characterization. Accessed February 24, 2020.
50. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, et al. Performance evaluation of Revohem™ FVIII chromogenic and Revohem™ FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(5):664-670.
51. Horn C, Negrier C, Kalina U, Seifert W, Friedman KD. Performance of a recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin in one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):138-148.
52. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1428-1435.
53. Kihlberg K, Strandberg K, Rosen S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. *Haemophilia*. 2017;23(4):620-627.
54. Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. *Haemophilia*. 2018;24(3):492-501.
55. Bakhtiari K, Kamphuisen PW, Mancuso ME, et al. Clot lysis phenotype and response to recombinant factor VIIa in plasma of haemophilia A inhibitor patients. *Br J Haematol*. 2013;162(6):827-835.
56. Khanum F, Collins PW, Harris RL, Bowen DJ. Characterization of *F8* defects in haemophilia A in Pakistan: investigation of correlation between mutation type and the in vitro thrombin generation assay. *Haemophilia*. 2014;20(2):287-293.
57. Gilmore R, Harmon S, Gannon C, Byrne M, O'Donnell JS, Jenkins PV. Thrombin generation in haemophilia A patients with mutations causing factor VIII assay discrepancy. *Haemophilia*. 2010;16(4):671-674.
58. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and factor IX replacement therapies. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):331-337.
59. Hubbard AR, Dodt J, Lee T, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):988-989.
60. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2019;00:1-11.
61. Pruthi RK. Laboratory monitoring of new hemostatic agents for hemophilia. *Semin Hematol*. 2016;53(1):28-34.
62. St Ledger K, Feussner A, Kalina U, et al. International comparative field study evaluating the assay performance of AFSTYLA in plasma samples at clinical hemostasis laboratories. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):555-564.
63. CSL Behring. AFSTYLA®, antihemophilic factor (recombinant), single chain lyophilized powder for solution for intravenous injection [U.S. prescribing information]. Lengnau, Switzerland: CSL Behring. Revised 12/2019.
64. Bowyer A, Key N, Dalton D, Kitchen S, Makris M. The coagulation laboratory monitoring of Afstyla single-chain FVIII concentrate. *Haemophilia*. 2017;23(5):e469-e470.

65. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
66. Church N, Leong L, Katterle Y, et al. Factor VIII activity of BAY 94-9027 is accurately measured with most commonly used assays: results from an international laboratory study. *Haemophilia*. 2018;24(5):823-832.
67. Kitchen S, Beckmann H, Katterle Y, Bruns S, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from an international comparative laboratory field study. *Haemophilia*. 2016;22(3):e192-e199.
68. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TA, Walker ID. Factor VIII assay variability in postinfusion samples containing full length and B-domain deleted FVIII. *Haemophilia*. 2016;22(5):806-812.
69. Turecek PL, Romeder-Finger S, Apostol C, et al. A world-wide survey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII:C activity assay variability of ADYNOVATE and OBIZUR in comparison with ADVATE. *Haemophilia*. 2016;22(6):957-965.
70. Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia*. 2011;17(4):695-702.
71. Jacquemin M, Vodolazkaia A, Toelen J, et al. Measurement of B-domain-deleted ReFacto AF activity with a product-specific standard is affected by choice of reagent and patient-specific factors. *Haemophilia*. 2018;24(4):675-682.
72. Cauchie M, Toelen J, Peerlinck K, Jacquemin M. Practical and cost-effective measurement of B-domain deleted and full-length recombinant FVIII in the routine haemostasis laboratory. *Haemophilia*. 2013;19(3):e133-e138.
73. Morfini M, Cinotti S, Bellatreccia A, et al. A multicenter pharmaco-kinetic study of the B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate using different assays and standards. *J Thromb Haemost*. 2003;1(11):2283-2289.
74. Ingerslev J, Jankowski MA, Weston SB, Charles LA, ReFacto Field Study Participants. Collaborative field study on the utility of a BDD factor VIII concentrate standard in the estimation of BDDr factor VIII: C activity in hemophilic plasma using one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):623-628.
75. Santoro C, Iorio A, Ferrante F, et al. Performance of recalibrated ReFacto laboratory standard in the measurement of FVIII plasma concentration via the chromogenic and one-stage assays after infusion of recalibrated ReFacto (B-domain deleted recombinant factor VIII). *Haemophilia*. 2009;15(3):779-787.
76. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119(13):3031-3037.
77. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals*. 2015;43(4):213-219.
78. Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, et al. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2014;20(2):294-300.
79. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TAL, Walker ID. Clotting and chromogenic factor VIII assay variability in post-infusion and spiked samples containing full-length recombinant FVIII or recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc). *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):176-183.
80. Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Haemophilia*. 2017;23(3):458-465.
81. Pickering W, Hansen M, Kjalke M, Ezban M. Factor VIII chromogenic assays can be used for potency labeling and postadministration monitoring of N8-GP. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1579-1587.
82. Persson E, Foscolo T, Hansen M. Reagent-specific underestimation of turoctocog alfa pegol (N8-GP) clotting activity owing to decelerated activation by thrombin. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(1):114-120.
83. Ezban M, Hansen M, Kjalke M. An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT®) assay performance: implications for postadministration monitoring. *Haemophilia*. 2020;26:156-163.
84. Hegemann I, Koch K, Clausen WHO, Ezban M, Brand-Staufer B. Evaluation of N8-GP activity using a one-stage clotting assay: a single-center experience. *Acta Haematol*. 2019;1-5.
85. Tiefenbacher S, Clausen WHO, Hansen M, Lutzhoft R, Ezban M. A field study evaluating the activity of N8-GP in spiked plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2019;25(5):893-901.
86. Gu JM, Ramsey P, Evans V, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20(4):593-600.
87. Bulla O, Poncet A, Alberio L, et al. Impact of a product-specific reference standard for the measurement of a PEGylated rFVIII activity: the Swiss Multicentre Field Study. *Haemophilia*. 2017;23(4):e3 35-e339.
88. Weber A, Engelmaier A, Mohr G, Haindl S, Schwarz HP, Turecek PL. Selective functional activity measurement of a PEGylated protein with a modification-dependent activity assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;132:207-214.
89. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):e70-e74.
90. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia*. 2014;20(6):891-897.
91. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, et al. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):932-940.
92. Bowyer AE, Shepherd MF, Kitchen S, Maclean RM, Makris M. Measurement of extended half-life recombinant factor IX products in clinical practice. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):e46-e49.
93. Rosen P, Rosen S, Ezban M, Persson E. Overestimation of N-glycoPEGylated factor IX activity in a one-stage factor IX clotting assay owing to silica-mediated premature conversion to activated factor IX. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1420-1427.
94. Tiefenbacher S, Bohra R, Amiral J, et al. Qualification of a select one-stage activated partial thromboplastin time-based clotting assay and two chromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1901-1912.
95. Ezban M, Hermit MB, Persson E. FIXing postinfusion monitoring: assay experiences with N9-GP (nonacog beta pegol; Refixia®; Rebinyn®). *Haemophilia*. 2019;25(1):154-161.
96. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. *Drugs*. 2019;79(15):1697-1707.
97. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23):2463-2468.
98. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2019;119(7):1084-1093.
99. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2020;26:151-155.
100. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
101. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT Foundation. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):786-793.
102. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):752-759.
103. Duncan E, Collecutt M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2013;992:321-333.

104. Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(3):185-189.
105. Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory identification of factor VIII inhibitors in the real world: the experience from Australasia. *Haemophilia*. 2010;16(4):662-670.
106. Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D, Dunkley SM. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. *Thromb Res*. 2013;132(6):735-741.
107. Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:295-304.
108. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia*. 2018;24(2):186-197.
109. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1055-1061.
110. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):2003-2008.
111. Batty P, Hart DP, Platton S. Optimization of pre-analytical heat treatment for inhibitor detection in haemophilia A. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40: 561-568.
112. Boylan B, Miller CH. Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. *Haemophilia*. 2018;24(3):487-491.
113. Millner AH, Tiefenbacher S, Robinson M, Boesen HT. A variation of the Nijmegen-Bethesda assay using heat or a novel heat/cold pretreatment for the detection of FIX inhibitors in the presence of residual FIX activity. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(6):639-647.
114. Rampersad AG, Boylan B, Miller CH, Shapiro A. Distinguishing lupus anticoagulants from factor VIII inhibitors in haemophilic and non-haemophilic patients. *Haemophilia*. 2018;24(5):807-814.
115. Miller CH, Boylan B, Shapiro AD, Lentz SR, Wicklund BM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Limit of detection and threshold for positivity of the Centers for Disease Control and Prevention assay for factor VIII inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1971-1976.
116. de Lima Montalvao SA, Tucunduva AC, de Almeida Sambo AL, De Paula EV, de Souza Medina S, Ozelo MC. Heat treatment of samples improve the performance of the Nijmegen-Bethesda assay in hemophilia A patients undergoing immune tolerance induction. *Thromb Res*. 2015;136(6):1280-1284.
117. Miller CH, Rice AS, Boylan B, et al. Comparison of clot-based, chromogenic and fluorescence assays for measurement of factor VIII inhibitors in the US Hemophilia Inhibitor Research Study. *J Thromb Haemost*. 2013;11(7):1300-1309.
118. Lewis KB, Hughes RJ, Epstein MS, et al. Phenotypes of allo- and autoimmune antibody responses to FVIII characterized by surface plasmon resonance. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e61120.
119. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73(2):247-251.
120. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
121. Klintman J, Hillarp A, Berntorp E, Astermark J. Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy. *Br J Haematol*. 2013;163(3):385-392.
122. Patil R, Chandrakala S, Parihar A, Mohite A, Shetty S. Role of lupus anticoagulants in immediate acting inhibitor positivity in congenital haemophilia A patients. *Thromb Res*. 2018;172:29-35.
123. Batty P, Moore GW, Platton S, et al. Diagnostic accuracy study of a factor VIII ELISA for detection of factor VIII antibodies in congenital and acquired haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):804-811.
124. Hofbauer CJ, Whelan SF, Hirschler M, et al. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and nonneutralizing antibodies in humans. *Blood*. 2015;125(7):1180-1188.
125. Klintman J, Hillarp A, Donfield S, Berntorp E, Astermark J. Antibody formation and specificity in Bethesda-negative brother pairs with haemophilia A. *Haemophilia*. 2013;19(1):106-112.
126. Sahud M, Zhukov O, Mo K, Popov J, Dlott J. False-positive results in ELISA-based anti FVIII antibody assay may occur with lupus anticoagulant and phospholipid antibodies. *Haemophilia*. 2012;18(5):777-781.
127. Irigoyen MB, Primiani L, Felippo M, et al. A flow cytometry evaluation of anti-FVIII antibodies: correlation with ELISA and Bethesda assay. *Haemophilia*. 2011;17(2):267-274.
128. Kim SY, Kang SY, Lee WI. Comparative measurement of FVIII inhibitors in hemophilia A patients using ELISA and the Bethesda assay. *Korean J Lab Med*. 2010;30(3):260-263.
129. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2519-2530.
130. Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, et al. Updated follow-up of the Alta study, a phase 1/2, open label, adaptive, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of SB-525 gene therapy in adult patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):2060.
131. Robinson M, George LA, Samelson-Jones BJ, et al. Activity of a FIX-Padua transgene product in commonly used FIX: C one-stage and chromogenic assay systems following PF-06838435 (SPK-9001) gene delivery. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2198.
132. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H57-A Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers*. Vol. 28, No. 4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1389/h57a_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
133. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, Kottke-Marchant K, Adcock DM. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol*. 2006;12(1):32-38.
134. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA , Kitchen S, Walker ID, Preston FE. Laboratory performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia*. 2009;15(2):571-577.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de *Información de apoyo.*

4 VALORACIÓN GENÉTICA

Megan Sutherland[1] | Carlos De Brasi[2] | Barbara A. Konkle[3] | Shrimati Shetty[4] | Glenn F. Pierce[5] | Alok Srivastava[6]

[1]Hospitales Universitarios de Manchester, Fideicomiso Fundación NHS, Manchester, Reino Unido
[2]Sección Genética Molecular de la Hemofilia, Instituto de Investigaciones Hematológicas e Instituto de Medicina Experimental, CONICET – Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina
[3]Bloodworks Northwest y División de Hematología, Departamento de Medicina, Universidad de Washington, Seattle, EE. UU.
[4]ICMR – Instituto Nacional de Inmunohematología, Hospital KEM, Mumbai, India
[5]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[6]Departmeno de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

4.1 | Introducción

- La valoración genética de la hemofilia es importante para definir la biología de la enfermedad, para establecer diagnósticos en casos difíciles, para pronosticar el riesgo de aparición de inhibidores, para identificar mujeres portadoras y para proporcionar diagnóstico prenatal, si fuera deseado.[1]
- Debería ofrecerse el análisis del genotipo a todas las personas con hemofilia y a sus familiares mujeres "en riesgo".
- Las estrategias para aplicar pruebas genéticas están encabezadas por los parámetros fenotípicos medidos por el laboratorio de coagulación, además del árbol genealógico familiar. Por ende, es indispensable que estos datos se pongan a disposición del laboratorio de análisis genético. La interpretación exacta de la(s) variante(s) subyacente(s) detectada(s) depende de los datos fenotípicos de apoyo y del historial familiar del paciente.[2–5]
- La asesoría genética para personas con hemofilia y sus familiares constituye un requisito esencial previo a las pruebas genéticas. Esto incluye la obtención del consentimiento informado del paciente, o del padre o tutor, y requiere tanto el permiso para realizar las pruebas, como la instrucción de pacientes/familiares, a fin de garantizar que comprendan cabalmente el procedimiento de tales pruebas, los beneficios y las limitaciones de las mismas, así como las posibles consecuencias de los resultados.[6, 7]
- La asesoría genética también debería proporcionar información y orientación sobre diagnóstico prenatal (DPN), manejo del embarazo y parto en portadoras de hemofilia, y diagnóstico genético preimplantacional (DGP). Es importante acatar y estar al tanto de la legislación relevante que gobierna tales procedimientos en el país en el que se proporcionan los servicios.
- Las pruebas genéticas no siempre identificarán la variante relacionada con el fenotipo de la hemofilia. La asesoría genética debería subrayar esta posibilidad a la persona referida para asesoría genética (véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Portadoras – Asesoría genética – Apoyo psicosocial*).
- Los laboratorios de diagnóstico genético deberían apegarse a estrictos protocolos y procedimientos que requieren lo siguiente:
  - Conocimientos y experiencia en pruebas genéticas de laboratorio;
  - uso de las plataformas de investigación correctas;
  - conocimientos y experiencia en la interpretación de variantes genéticas identificadas en relación con la hemofilia;
  - uso de las plataformas de investigación correctas para la caracterización de variantes;
  - uso de la nomenclatura correcta para la descripción de variantes, y uso de los sistemas de clasificación correctos para determinar la patogenicidad de las variantes;
  - procedimientos de control interno de la calidad;
  - participación en programas de acreditación periódica, si estuvieran disponibles; y
  - participación en esquemas de valoración externa de la calidad (EQAS por su sigla en inglés), si estuvieran disponibles.
- La interpretación de los resultados de las pruebas genéticas debería estar a cargo de científicos con conocimientos y experiencia en la genética de la hemofilia.
- La oportunidad para comentar los resultados genéticos entre el médico que solicitó las pruebas y el científico

que informa los resultados constituye una disposición fundamental del servicio de diagnóstico genético.

RECOMENDACIÓN 4.1.1:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda que se ofrezcan pruebas genéticas a fin de identificar la variante genética subyacente específica relacionada con el trastorno. BC**

RECOMENDACIÓN 4.1.2:

- **Para portadoras obligadas de hemofilia y familiares mujeres "en riesgo" de personas con hemofilia o posibles portadoras de la hemofilia, la FMH recomienda que se ofrezcan pruebas genéticas a fin de detectar la variante genética previamente identificada en los genes *F8* o *F9*. BC**

RECOMENDACIÓN 4.1.3:

- **Para mujeres con bajos niveles de coagulación de FVIII o FIX fenotípicos, la FMH recomienda que se ofrezca la investigación de la base genética/epigenética del fenotipo. BC**

RECOMENDACIÓN 4.1.4:

- **Para portadoras obligadas de hemofilia y familiares mujeres "en riesgo" de personas con hemofilia o posibles portadoras de la hemofilia, la FMH recomienda que se incluya un árbol genealógico familiar detallado a fin de apoyar la referencia para las pruebas genéticas. BC**

RECOMENDACIÓN 4.1.5:

- **Para personas en quienes se sospecha hemofilia y posibles portadoras de hemofilia, la FMH recomienda enfáticamente que se realicen pruebas fenotípicas de niveles de FVIII o FIX, de antígeno del factor Von Willebrand factor (FVW), y de actividad del FVW, antes de referir a la persona para pruebas genéticas. BC**

RECOMENDACIÓN 4.1.6:

- **Para personas con hemofilia, portadoras obligadas de la hemofilia, parientes mujeres "en riesgo", o personas con bajos niveles de factor de coagulación, la FMH recomienda enfáticamente que se proporcione asesoría genética detallada antes de ofrecer pruebas genéticas.**
- **Observación: La asesoría genética debería incluir una conversación sobre los límites experimentales de los resultados moleculares, según la disponibilidad de enfoques experimentales.**
- **Observación: La asesoría genética debería incluir una conversación sobre la posibilidad de hallazgos incidentales en otros genes además de los genes *F8* o *F9*, si la metodología utilizada por el laboratorio investigador (ej. secuenciación de nueva generación o SNG) pudiera detectar tales variaciones genéticas.**
- **Observación: Siempre que sea posible, la asesoría genética debería estar a cargo de un asesor genético con estudios específicos. Si no hubiera un asesor genético disponible, un profesional médico con conocimientos de la genética de la hemofilia puede proporcionar la asesoría genética. BC**

RECOMENDACIÓN 4.1.7:

- **Para todos los pacientes referidos a asesoría genética, la FMH recomienda enfáticamente que se obtenga el consentimiento informado del paciente, o del padre o tutor. Esto abarca tanto el permiso para realizar las pruebas como la instrucción a pacientes/familiares, a fin de garantizar que comprendan cabalmente el procedimiento de tales pruebas, los beneficios y las limitaciones de las mismas, así como las posibles consecuencias de los resultados.**
- **Observación: Pudiera ser necesario que el médico o asesor genético obtenga y documente el consentimiento informado por escrito, de conformidad con las políticas y prácticas locales. BC**

4.2 Indicaciones para la valoración genética

- Las pruebas genéticas generalmente se solicitan en todos los casos afectados (probandos) y en familiares mujeres "en riesgo" dentro de la familia.
- Idealmente, primero debería identificarse la variante causante de la enfermedad en el probando o en la portadora obligada. Después podría someterse a pruebas de detección de esta variante a todas las demás posibles portadoras a fin de confirmar o descartar la condición de portadora.
- Si ni el probando ni la portadora obligada estuvieran disponibles para las pruebas, la valoración genética todavía podría realizarse en posibles portadoras; no obstante, cuando no se detecta una variante causal de la enfermedad, debería mencionarse claramente en el informe que la imposibilidad de detectar variantes genéticas con las técnicas existentes no elimina la posibilidad de ser portadora.
- Las portadoras de hemofilia presentan una amplia variedad de niveles de factor, con niveles <40 IU/dL en alrededor del 30% de ellas.[8] Mujeres y niñas con niveles de factor bajos o limítrofes pueden presentar una gama de síntomas

hemorrágicos generalmente consistentes con la hemofilia leve, pero también podrían presentarse hemartrosis y hemorragias más graves.[9, 10]

- Además de la heterocigocidad para la variante causal de la enfermedad, los bajos niveles de factor en portadoras de hemofilia pueden atribuirse a otros factores epigenéticos tales como la inactivación del cromosoma X (ICX)[11, 12] o el sistema del grupo sanguíneo ABO.[13]
- A las mujeres embarazadas que son portadoras confirmadas de una variante del gen *F8* o *F9* pueden ofrecérseles pruebas no invasivas para determinar el sexo del feto, a fin de documentar subsecuentes opciones para el diagnóstico prenatal en un feto varón. Esto se logra mediante el análisis del ADN fetal que circula en el plasma materno.[14–16]
- A todas las portadoras confirmadas de una variante del gen *F8* o *F9* que estén gestando un feto varón puede ofrecérseles diagnóstico mediante muestra de vellosidades coriónicas en la fase temprana del embarazo, o mediante amniocentesis en una fase tardía de la gestación, a fin de orientar el manejo del parto o para poner fin al embarazo en caso de un feto afectado.[17–20] La asesoría genética debería abarcar una conversación sobre el riesgo que el procedimiento de DPN implica para el embarazo.
- Puede ofrecerse diagnóstico genético preimplantacional a portadoras confirmadas de una variante del gen *F8* o *F9* a fin de seleccionar un embrión que no dé lugar al nacimiento de un varón con hemofilia.[21, 22]
- Es importante estar al tanto y acatar la legislación relevante que gobierna la asesoría genética y el diagnóstico genético preimplantacional en el país en el que se proporcionan los servicios.
- Entre todos los factores de riesgo genético, se ha encontrado que la naturaleza de las variantes causantes de la enfermedad, en los genes tanto *F8* como el *F9*, constituye el mayor factor de riesgo para la aparición de inhibidores. Las variantes nulas; es decir, las variantes que resultan en una ausencia total de proteína [grandes deleciones, duplicaciones, inserciones, inversiones, mutaciones sin sentido, y variantes en sitios de empalme (*splicing*)], han demostrado una relación más sólida con la aparición de inhibidores, en comparación con otras variantes (pequeñas deleciones, duplicaciones o inserciones conservando el marco de lectura, mutaciones de falso sentido).[23–33] También se ha informado que la respuesta a la terapia de inducción de inmunotolerancia (ITI) en relación con las variantes causales de enfermedad del último grupo es mejor, en comparación con la respuesta de pacientes que presentan variantes nulas.[34]
- Algunas de las técnicas de manipulación genética (ej. supresión de la mutación sin sentido y edición genética) podrían requerir información previa sobre la variante causal de la enfermedad.
- Puede ofrecerse asesoría genética en los siguientes casos:
  - todos los casos en los que haya sospecha clínica de hemofilia o casos de hemofilia con diagnóstico de laboratorio confirmado;
  - a todas las portadoras obligadas, a fin de identificar la variante molecular para un diagnóstico prenatal futuro;
  - a todas las familiares mujeres en riesgo, a fin de determinar su condición de portadora, lo cual es indispensable para una asesoría prenatal óptima y para la realización de pruebas, de estar indicadas, o para ofrecer diagnóstico genético preimplantacional;
  - a todas las mujeres sintomáticas (con niveles bajos de FVIII o FIX) sin historial familiar;
  - para pronosticar el riesgo de aparición de inhibidores en personas con hemofilia;
  - para pronosticar la respuesta a la terapia de inducción de inmunotolerancia (ITI);
  - para determinar la factibilidad de algunas técnicas de manipulación genética.
- Véase el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio*.

RECOMENDACIÓN 4.2.1:

- **Para personas con hemofilia o que se sospecha tienen hemofilia a quienes se realicen pruebas genéticas, la FMH recomienda la genotipificación del caso índice (probando), a fin de identificar la variante genética subyacente. BC**

RECOMENDACIÓN 4.2.2:

- **Para portadoras obligadas de hemofilia y mujeres "en riesgo" que son parientes del probando afectado o posibles portadoras de hemofilia, la FMH recomienda que se les proporcione asesoría genética sobre el riesgo de ser portadoras. BC**

RECOMENDACIÓN 4.2.3:

- **Para todas las portadoras obligadas de hemofilia y para mujeres "en riesgo" que son parientes de personas con hemofilia o posibles portadoras de hemofilia, la FMH recomienda la medición de los niveles fenotípicos del factor de coagulación. BC**

RECOMENDACIÓN 4.2.4:

- **Para todas las portadoras obligadas de hemofilia y para mujeres "en riesgo" que son parientes de personas con hemofilia, la FMH recomienda que se ofrezcan las pruebas genéticas para la variante previamente identificada en los genes *F8* o *F9*.** BC

RECOMENDACIÓN 4.2.5:

- **Para mujeres con bajos niveles de coagulación de FVIII o FIX fenotípicos, la FMH recomienda que se ofrezca la investigación de las bases genéticas/epigenéticas del fenotipo.** BC

RECOMENDACIÓN 4.2.6:

- **Para mujeres embarazadas que son portadoras de una variante de los genes *F8* o *F9* y están gestando un feto varón, la FMH recomienda que se ofrezca diagnóstico prenatal (DPN) a fin de determinar la condición del feto respecto a la hemofilia.**
- **Observación: La asesoría genética debería incluir una conversación sobre el riesgo que el procedimiento de DPN implica para el embarazo.**
- **Observación: Es importante estar acatar y estar al tanto de la legislación relevante que gobierna tales procedimientos en el país en el que se proporcionan los servicios.** BC

RECOMENDACIÓN 4.2.7:

- **Para familias que antes del nacimiento desean estar preparadas para un bebé con hemofilia o que desean poner fin a la gestación del feto afectado, la FMH recomienda que se ofrezca el diagnóstico prenatal (DPN) mediante muestra de vellosidades coriónicas o amniocentesis.**
- **Observación: Es importante acatar y estar al tanto de la legislación relevante que gobierna tales procedimientos en el país en el que se proporcionan los servicios.**
- **Observación: El DPN puede ofrecerse en la fase temprana del embarazo o mediante amniocentesis en una fase tardía de la gestación, a fin de orientar el manejo del parto de un bebé afectado.** BC

RECOMENDACIÓN 4.2.8:

- **Para personas con hemofilia o que se sospecha tienen hemofilia, la FMH recomienda la realización de pruebas genéticas; el conocimiento de la variante genética puede ayudar a pronosticar el riesgo de aparición de inhibidores, la respuesta a la inducción de inmunotolerancia (ITI), y la profundidad de la gravedad del fenotipo, así como determinar la disponibilidad de técnicas de manipulación genética.** BC

4.3 Estrategia para las pruebas genéticas en probandos

- A escala mundial, aproximadamente 30-45% de los pacientes con hemofilia A grave muestran un tipo inusual de variante estructural, una extensa inversión del ADN que afecta al intrón 22 del *F8* (es decir, la inversión del intrón 22, Inv22).[35, 36]
- La inversión del intrón 22 del *F8* se origina casi exclusivamente a partir de células germinales masculinas[37] mediante un evento de recombinación homóloga entre largas secuencias repetidas e invertidas.[38] Las pruebas científicas reportadas en la literatura apoyan el hecho de que casi todas las madres de pacientes con la Inv22 son portadoras[39] y de que la Inv22 es la causa más prevalente de la hemofilia A grave en todo el mundo.[40–44]
- Un segundo evento de inversión recurrente que causa aproximadamente el 2% de los fenotipos de hemofilia A grave a nivel mundial es la inversión del intrón 1 del *F8* (Inv1).[45]
- El resto de los pacientes con hemofilia A grave, moderada o leve (es decir, pacientes no informativos para las inversiones comunes del *F8*), así como todos los pacientes con hemofilia B, generalmente tienen pequeñas variantes en los genes *F8* o *F9*, tales como sustituciones de un solo nucleótido, pequeñas inserciones, duplicaciones o deleciones, o -con menor frecuencia- grandes variaciones en el número de copias (CNV por su sigla en inglés).
- La información sobre las variantes de los genes *F8* y *F9* se recopila en bases de datos accesibles internacionalmente, tales como las desarrolladas por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por su sigla en inglés), llamadas *CDC Hemophilia A Mutation Project* o *CHAMP* (Proyecto de los CDC sobre mutaciones de la hemofilia A) *y CDC Hemophilia B Mutation Project* o *CHBMP* (Proyecto de los CDC sobre mutaciones de la hemofilia B); disponibles en http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html; y por la Asociación Europea para la Hemofilia y Trastornos afines (*European Association for Haemophilia and Allied Disorders* o *EAHAD*) para los genes *F8* y *F9*.

RECOMENDACIÓN 4.3.1:

- **Para probandos varones, la FMH recomienda que las pruebas genéticas se orienten con base en el nivel de**

factor de coagulación fenotípico inicial del probando, el cual indica la gravedad del trastorno.

- **En pacientes con hemofilia A grave (FVIII:C <1 UI/dL) o hemofilia A moderada con niveles de actividad del factor bajos-limítrofes (FVIII:C 1-3 UI/dL), el análisis de la inversión del intrón 22 del *F8* y el análisis de la inversión del intrón 1 del *F8* deberían realizarse primero.**
- **Los pacientes con hemofilia A grave en quienes no pueden detectarse inversiones recurrentes (es decir, inversiones del intrón 22 y del intrón 1 del *F8*) deberían someterse a pruebas de detección y caracterización de pequeñas variantes, entre ellas variantes de nucleótido único (VNU) y pequeñas inserciones, duplicaciones o deleciones que abarquen las regiones esenciales del gen *F8*, incluyendo a los 26 exones, las uniones exón/intrón, y las regiones no traducidas 5' y 3'. Si estas pruebas no resultaran informativas, los pacientes deberían someterse a pruebas de detección de variación en el número de copias, entre ellas grandes deleciones, duplicaciones o rearreglos complejos del *F8*.**
- **En pacientes con hemofilia A moderada (FVIII:C 1-5 UI/dL) o leve (FVIII:C 5-40 UI/dL) primero deberían realizarse pruebas de detección y caracterización de pequeñas variantes (es decir, VNU y pequeñas inserciones, duplicaciones o deleciones) que abarquen las regiones esenciales del gen *F8*, incluyendo los 26 exones, las uniones exón/intrón, y las regiones no traducidas 5' y 3'. Si estas pruebas no resultaran informativas, los pacientes deberían someterse a pruebas de detección de variación en el número de copias en el *F8*.**
- **En todos los pacientes con hemofilia B [es decir, pacientes con hemofilia B grave (FIX:C <1 UI/dL), moderada (FIX:C 1-5 UI/dL) y leve (FIX:C 5-40 UI/dL)], primero deberían realizarse pruebas de detección y caracterización de pequeñas variantes (es decir, VNU y pequeñas inserciones, duplicaciones o deleciones) que abarquen las regiones esenciales del gen *F9*, incluyendo los 8 exones, las uniones exón/intrón, y las regiones no traducidas 5' y 3'. Si estas pruebas no resultaran informativas, los pacientes deberían someterse a pruebas de detección de variación en el número de copias en el *F9*.** **BC**

4.4 | Técnicas de valoración genética

- El gen *F8* se localiza en el brazo largo del cromosoma X, en Xq28. El *F8* tiene 187 kb de ADN genómico y está conformado por 26 exones que codifican un ARNm (ARN mensajero) de 9.0 kb. La proteína madura del FVIII tiene 2.332 aminoácidos.
- El gen *F9* se localiza en el brazo largo del cromosoma X, en Xq27. El *F9* tiene 33 kb y está conformado por 8 exones. El ARNm del *F9* tiene 2.8 kb y codifica una pre-pro-proteína de 461 aminoácidos que sufre un procesamiento post-traduccional para generar una proteína madura de 415 aminoácidos.
- Pueden utilizarse diferentes técnicas [ej. *Southern blot*, reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de larga distancia y RCP inversa] para la detección de la inversión del intrón 22 del *F8*.[35, 46–55] La inversión del intrón 1 del *F8* puede detectarse mediante doble RCP[56] o mediante RCP inversa.[50] El abordaje y el uso de una técnica específica depende de la disponibilidad de los recursos necesarios y la experiencia técnica. Todos los resultados deberían ser confirmados mediante pruebas analíticas repetidas a la muestra de ADN.
- Dependiendo de la disponibilidad de recursos, el análisis completo del gen *F8* o *F9* se realiza mediante pruebas de RCP y secuenciación de Sanger, o por secuenciación de nueva generación (SNG), para la detección de mutaciones de falso sentido, sin sentido y en sitios de corte y empalme (*splicing*), deleciones, duplicaciones e inserciones grandes y pequeñas.[46, 57–61] En caso de recursos limitados, los laboratorios pueden elegir un método rentable de monitoreo antes de la secuenciación de Sanger;[62] por ejemplo, mediante análisis de heterodúplex usando electroforesis en gel sensible a la conformación (CSGE por su sigla en inglés).
- Al elegir una técnica de análisis genético, los laboratorios deben estar conscientes de la sensibilidad y especificidad del método que se utilizará, y del tiempo requerido para generar un informe interpretativo. Todos los resultados deberían confirmarse mediante pruebas analíticas repetidas a la muestra de ADN.
- La presencia de una variante genética debería confirmarse por secuenciación en ambas direcciones, tanto 5' (hacia adelante) como 3' (hacia atrás), sobre todo en portadoras heterocigotas, cuando se analizan variantes detectadas usando el método de secuenciación de Sanger.
- Si no hubiera amplificación en un exón específico o en un tramo contiguo durante la RCP, puede sospecharse la existencia de una deleción grande del ADN. Esto debería confirmarse ya sea mediante métodos convencionales, tales como RCP-*gap* o técnicas que pueden detectar dosis

génicas diferenciales o variantes en el número de copias, tales como la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA por su sigla en inglés) o RCP cuantitativa en tiempo real de la región borrada.[63–71] Las técnicas convencionales de secuenciación de Sanger no son suficientemente sensibles para registrar la variación en el número de copias en el caso de portadoras.

- Cuando no se detecta una variante causal de la enfermedad pueden sospecharse duplicaciones o inserciones grandes. Estas últimas pueden detectarse aplicando los mismos métodos empleados para identificar grandes deleciones, descritos arriba.
- El abordaje técnico para el análisis de variaciones en el número de copias puede depender de los recursos disponibles en el laboratorio. De acuerdo a las limitaciones prácticas de la técnica, los resultados deberían proporcionarse con un cálculo de error, de ser aplicable.
- Las técnicas de secuenciación de alto rendimiento, tales como la secuenciación de nueva generación (SNG), solo deberían usarse después de que se haya establecido que pueden detectarse variantes estructurales con la técnica.[72]
- Todos los resultados de pruebas genéticas deberían confirmarse mediante pruebas independientes a la muestra de ADN. Esto puede lograrse ya sea mediante una repetición del ensayo original o mediante el uso de una metodología diferente; por ejemplo, usar la secuenciación de Sanger para confirmar un resultado de SNG.
- Durante el proceso técnico de toma de muestras para el diagnóstico prenatal, la muestra fetal podría contaminarse con sangre materna, lo cual puede podría generar un diagnóstico erróneo. Pueden usarse diversas técnicas para hacer pruebas de contaminación de células maternas, dependiendo los recursos disponibles y la experiencia técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse múltiples marcadores autosómicos de repeticiones cortas en tándem (STR por su sigla en inglés).[73–76] Al elegir una técnica de análisis, los laboratorios deben estar conscientes de la sensibilidad y especificidad del método que se utilizará, y del tiempo requerido para generar un informe interpretativo.

RECOMENDACIÓN 4.4.1:

- **Para personas con hemofilia A grave, o hemofilia A moderada con niveles de actividad del factor bajos o limítrofes (FVIII:C 1-3 UI/dL), la FMH recomienda pruebas para detectar la inversión del intrón 22 del *F8* y la inversión del intrón 1 del *F8*, como primera línea de las pruebas genéticas.**
- **Observación: Pueden usarse diferentes técnicas para detectar la inversión del intrón 22 del *F8* y la inversión del intrón 1 del *F8*, dependiendo de la experiencia técnica y los recursos disponibles.**
- **Observación: Todos los resultados deberían confirmarse mediante pruebas analíticas independientes a la muestra de ADN. BC**

RECOMENDACIÓN 4.4.2:

- **Para personas con hemofilia A grave con resultados negativos para las variantes comunes, inversión del intrón 22 del *F8* e inversión del intrón 1 del *F8*, la FMH recomienda un análisis genético completo de las regiones esenciales del *F8*, entre ellas los 26 exones, los sitios de *splicing*, las regiones promotoras, y las regiones no traducidas 5' y 3'.**
- **Observación: Por ejemplo, dependiendo de la disponibilidad de recursos, el análisis completo del gen *F8* podría realizarse mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y secuenciación de Sanger o secuenciación de nueva generación (SNG). En caso de contar con recursos limitados, los laboratorios pueden elegir un método de análisis rentable antes de la secuenciación de Sanger.**
- **Observación: Al elegir una técnica de análisis, los laboratorios deben estar conscientes de la sensibilidad y especificidad del método que se utilizará, y del tiempo requerido para generar un informe interpretativo.**
- **Observación: La presencia de una variante debería confirmarse por secuenciación en ambas direcciones, tanto 5' (hacia adelante) como 3' (hacia atrás), sobre todo en portadoras heterocigotas, cuando se analizan variantes detectadas usando el método de secuenciación de Sanger.**
- **Observación: Todos los resultados deberían confirmarse mediante pruebas analíticas independientes a la muestra de ADN. BC**

RECOMENDACIÓN 4.4.3:

- **Para personas con hemofilia B, la FMH recomienda un análisis genético completo de las regiones esenciales del *F9*, entre ellas los 8 exones, los sitios de *splicing*, la región promotora, y las regiones no traducidas 5' y 3'.**
- **Observación: Por ejemplo, dependiendo de la disponibilidad de recursos, el análisis completo del gen *F9* podría realizarse mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y secuenciación de Sanger o secuenciación de nueva generación (SNG). En caso de recursos limitados, los laboratorios pueden elegir un método rentable de monitoreo antes de la secuenciación de Sanger.**

- **Observación: Al elegir una técnica analítica, los laboratorios deben estar conscientes de la sensibilidad y especificidad del método que se utilizará, y del tiempo requerido para generar un informe interpretativo.**
- **Observación: La presencia de una variante debería confirmarse por secuenciación en ambas direcciones, tanto 5' (hacia adelante) como 3' (hacia atrás), sobre todo en portadoras heterocigotas, cuando se analizan variantes detectadas usando el método de secuenciación de Sanger.**
- **Observación: Todos los resultados deberían confirmarse mediante pruebas analíticas independientes a la muestra de ADN. BC**

RECOMENDACIÓN 4.4.4:

- **Para personas con hemofilia A o B en quienes no se detecta variable alguna mediante el análisis de inversiones o mediante la secuenciación genética completa, la FMH recomienda que se investiguen eventos de deleción o duplicación grandes.**
- **Observación: El análisis de variantes en el número de copias (CNV por su sigla en inglés) puede realizarse usando diversas técnicas validadas, dependiendo de los recursos disponibles en el laboratorio. De acuerdo con las limitaciones prácticas de la técnica, los resultados deberían proporcionarse con un cálculo de error, de ser aplicable.**
- **Observación: Todos los resultados deberían confirmarse mediante pruebas analíticas independientes a la muestra de ADN. BC**

RECOMENDACIÓN 4.4.5:

- **Para pruebas prenatales, la FMH recomienda que se realicen pruebas de contaminación con células maternas de la muestra fetal.**
- **Observación: Pueden usarse diversas técnicas para hacer pruebas de contaminación de células maternas, dependiendo de la experiencia técnica y los recursos disponibles. Por ejemplo, pueden utilizarse múltiples marcadores autosómicos de repeticiones cortas en tándem (STR).**
- **Observación: Al elegir una técnica analítica, los laboratorios deben estar conscientes de la sensibilidad y especificidad del método que se utilizará, y del tiempo requerido para generar un informe interpretativo. BC**

4.5 Clasificación y descripción de variantes

- Las guías del Colegio Estadounidense de Genética y Genómica Médicas (ACMG por su sigla en inglés) se elaboraron a fin de ofrecer una terminología y un método estandarizados para la clasificación de variantes genéticas en trastornos mendelianos.[77] Cuando se aplican en todos los laboratorios, ofrecen a los médicos información útil sobre la probabilidad de que la variante afecte la función del gen.[6]
- Los diagnósticos genéticos dependen de manera crucial de descripciones precisas, estandarizadas y compartidas de las variantes genéticas. Con este fin, la Sociedad de Variaciones del Genoma Humano (HGVS por su sigla en inglés) mantiene un sistema de nomenclatura de variantes de secuencia (http://www.HGVS.org/varnomen).[78] Proporcionar la nomenclatura existente correspondiente al *F8* o *F9* puede ser de utilidad al médico para realizar comparaciones con informes médicos previos del paciente o de los familiares.

RECOMENDACIÓN 4.5.1:

- **La FMH recomienda que las variantes se clasifiquen de acuerdo con las guías del Colegio Estadounidense de Genética y Genómica Médicas (ACMG por su sigla en inglés).**
- **Observación: ClinGen, un recurso financiado por los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos, dedicado a la construcción de un registro central que defina la relevancia clínica de genes y variantes, ha reunido un comité internacional de expertos para aplicar las recomendaciones de la ACMG a las variantes de los genes *F8* y *F9*, lo cual debería generar recomendaciones más específicas para la hemofilia. BC**

RECOMENDACIÓN 4.5.2:

- **La FMH recomienda que las variantes se describan utilizando la nomenclatura de la Sociedad de Variaciones del Genoma Humano (HGVS por su sigla en inglés). BC**

4.6 Informes interpretativos

- Los informes del laboratorio clínico deberían incluir información que permita la correcta identificación del paciente y la muestra; reportar la variante usando nomenclatura estandarizada con base en un genoma de referencia; señalar las limitaciones del ensayo, y

proporcionar una interpretación de los hallazgos de manera útil para el médico que solicitó las pruebas.[6, 79, 80]

RECOMENDACIÓN 4.6.1:

- **La FMH recomienda que los informes interpretativos incluyan lo siguiente:**
  - **Información del paciente, incluyendo nombre, fecha de nacimiento, médico que solicita los análisis, fecha de recolección de la muestra, diagnóstico, nivel de factor inicial, y árbol genealógico familiar;**
  - **descripción de los ensayos, referencias a la literatura (de ser aplicable), limitaciones de la prueba, y el genoma de referencia usado para el análisis de secuencia;**
  - **resultados, incluyendo la(s) variante(s) del ADN descrita(s) en la nomenclatura de la Sociedad de Variaciones del Genoma Humano (HGVS por su sigla en inglés), y clasificación de patogenicidad de la(s) variante(s) del Colegio Estadounidense de Genética y Genómica Médicas (ACMG por su sigla en inglés); e**
  - **interpretación de los resultados de la prueba en un formato útil para el médico que la solicitó, incluyendo recomendaciones para pruebas de seguimiento, de ser indicadas; implicaciones de los resultados de la prueba para pacientes y familiares, y el papel de la asesoría genética.** BC

RECOMENDACIÓN 4.6.2:

- **En el caso de todos los informes interpretativos para todas las personas que se sometan a pruebas genéticas de la hemofilia, la FMH recomienda que el médico que solicita la prueba y el científico que informa los resultados estén disponibles para conversar sobre las posibles consecuencias fenotípicas del genotipo reportado, conforme sea necesario.**

4.7 Estrategias si no se detectara una variante causal

- En aproximadamente 0.6% de los pacientes con hemofilia A grave, y 2.9% de los pacientes con hemofilia A moderada o leve no podrá identificarse una variante genética en el ADN genómico del *F8* utilizando los métodos diagnósticos actuales; es decir, analizando todas las regiones codificantes y reguladoras del *F8*, pero no las secuencias intrónicas profundas.[67]
- En aproximadamente 1.1% de los pacientes con hemofilia B moderada o leve no podrá identificarse una variante genética en el ADN genómico del *F9* utilizando los actuales métodos diagnósticos que excluyen el análisis de secuencias intrónicas profundas.[67]
- En pacientes con un diagnóstico claro de hemofilia A en los que no se haya identificado una variante patogénica en las secuencias codificantes del *F8*, el análisis de regiones intrónicas mediante secuenciación convencional o secuenciación masiva paralela (SMP) dirigida del *F8* en su totalidad constituye una opción para detectar y analizar variantes intrónicas profundas implicadas en defectos de *splicing*, que se sospecha causan la expresión fenotípica en la mayoría de estos pacientes.[81–86] Las variantes intrónicas profundas deberían interpretare con precaución y el análisis funcional de dichas variantes sería deseable a fin de demostrar su patogenicidad.
- Las plataformas de SNG están diseñadas para cubrir diferentes necesidades. Entre ellas, la plataforma *My Life, Our Future* (https://www.mylifeourfuture.org) analiza simultáneamente todas las variantes pequeñas y las inversiones prevalentes causantes de hemofilia A y B[72]; la plataforma *ThromboGenomics* (http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org.uk) analiza 63 genes relacionados con trastornos trombóticos, de la coagulación y plaquetarios[87]; y el panel de SNG (*23-gene NGS panel for inherited bleeding coagulation disorders*, en inglés) que analiza 23 genes que se sabe están relacionados con trastornos de la coagulación hereditarios.[88] Los últimos dos métodos complementan el análisis de variantes con una prueba por separado de la inversiones del *F8*. Debido al amplio rango de genes analizados, las dos últimas plataformas son particularmente útiles para investigar las causas ocultas de hemorragias en un paciente que no ha recibido un diagnóstico adecuado.
- Puede considerarse la secuenciación del genoma completo (SGC), señalando cualquier limitación existente en la detección de las variantes estructurales. Los estudios de ligamiento familiar también podrían considerarse para el análisis genético de las familias afectadas.[89]
- En algunas personas que presentan un fenotipo atípico podrían considerarse rearreglos genómicos complejos. Estos pacientes, en los que se sospecha una deleción genómica grande que abarca una parte o la totalidad del *F8* o *F9*, deberían ser referidos a un genetista para evaluar la posible utilidad de un estudio pangenómico. La presencia de un síndrome de genes contiguos puede estudiarse mediante análisis citogenético de microarreglos.[90–93]

- En pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia A en quienes no se ha detectado una variante patogénica exónica o intrónica del *F8*, la identificación de desequilibrios específicos en la expresión del microARN, mediante análisis ya sea del ARNnc en microarreglos o por secuenciación del ARN (transcriptoma basado en SMP), podría representar la causa de la regulación a la baja del *F8* y la expresión de hemofilia A.[94–96] No obstante, seguirá siendo necesaria mayor investigación específica para determinar el papel que desempeñan los microARN en la patogénesis de la hemofilia A.
- Los mosaicismos somáticos y/o germinales podrían complicar cualquiera de los estudios genéticos en hemofilia.[97,98]
- En algunos casos, al realizar pruebas de detección de la variante familiar a la madre del paciente con hemofilia, no se detectará la variante. En esta instancia debería considerarse la posibilidad de un mosaicismo genético.
- En probandos afectados por hemofilia A en quienes el patrón de herencia no es concluyente, o en probandos mujeres con bajos niveles, entre otros posibles diagnósticos que deberían investigarse se cuentan los siguientes:
  - EVW tipo 2N, si solo se ha detectado un bajo nivel de FVIII:C en el análisis fenotípico;
  - deficiencia combinada de FV y FVIII causada por variantes patogénicas que afectan a los genes *LMAN1* o *MCFD2*;
  - otros tipos de EVW.[100]
- Véase el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio*.
- Como trastornos recesivos ligados al cromosoma X, las hemofilias A y B afectan a varones hemicigotos, mientras que las mujeres heterocigotas (portadoras) generalmente no manifiestan síntomas de hemofilia. No obstante, en casos de portadoras sintomáticas, abundantes pruebas científicas han indicado que la inactivación no aleatoria y extremadamente sesgada del cromosoma X desempeña desempeña un papel central en la patogénesis de la hemofilia.[11, 101] Asimismo, la expresión de hemofilia en mujeres portadoras heterocigotas depende de la fase haplotípica de inactivación sesgada del cromosoma X, que silencia preferencialmente al alelo normal del *F8*.[12]

RECOMENDACIÓN 4.7.1:

- **Para personas con un diagnóstico sólido de hemofilia confirmado, pero en quienes no se detecta la variante en el *F8* o *F9* usando las pruebas genéticas diagnósticas actuales, la FMH recomienda que se consideren otras causas genéticas (ej. variantes intrónicas profundas).**
- **Observación: Se espera que las técnicas analíticas actuales evolucionen en un futuro cercano para incluir secuenciación de nueva generación (SNG) y secuenciación del genoma completo (SGC).**
- **Observación: Las técnicas de SNG y SGC deberían usarse solamente después de haber establecido que las mismas pueden detectar las variantes estructurales.** BC

RECOMENDACIÓN 4.7.2:

- **Para mujeres "en riesgo" parientes de personas con hemofilia en quienes la variante familiar no se ha detectado usando las pruebas genéticas diagnósticas habituales, particularmente en el caso de mujeres con un hijo afectado, la FMH recomienda que se considere la posibilidad de un mosaicismo genético y que se aborde durante la asesoría genética.** BC

RECOMENDACIÓN 4.7.3:

- **Para personas con hemofilia A en quienes el patrón de herencia no es concluyente, y en quienes no se ha detectado inversión o variante genética alguna con las pruebas diagnósticas actuales, la FMH recomienda que se investiguen otros posibles diagnósticos, entre ellos enfermedad Von Willebrand (EVW) tipo 2N; deficiencia combinada de FV y FVIII; u otros tipos de EVW.** BC

RECOMENDACIÓN 4.7.4:

- **Para mujeres sintomáticas con bajos niveles de coagulación de FVIII o FIX fenotípicos en quienes solo se encuentra una variante patogénica, la FMH recomienda realizar pruebas de investigación del patrón de inactivación del cromosoma X, de estar disponibles localmente.** BC

4.8 | Aseguramiento de la calidad

- El aseguramiento de la calidad (AC), como se describe en el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio – Aseguramiento de la calidad*, es un término general para describir todas las medidas tomadas a fin de garantizar la confiabilidad de pruebas e informes de laboratorio. En relación con las pruebas genéticas, esto abarca todos los aspectos del proceso diagnóstico, desde la extracción del ácido nucleico y el análisis genético, hasta la descripción y clasificación de la(s) variante(s) detectada(s), y la producción de un informe interpretativo para el médico que solicitó las pruebas.

- El Control Interno de Calidad (CIC) de las pruebas genéticas debería realizarse de manera habitual para garantizar la validez de cual(es)quier(a) variante(s) detectada(s).
- Se recomienda enfáticamente a los laboratorios de genética que participen en esquemas de valoración externa de la calidad (EQAS por su sigla en inglés) a fin de garantizar que la calidad de la identificación, clasificación e interpretación de sus resultados concuerde con los obtenidos por otros laboratorios. Esto puede ser a través de un EQAS formal o mediante un intercambio informal de muestras entre laboratorios. EQAS formales en genómica los ofrece, por ejemplo, *Genomics Quality Assessment* (GenQA); y, específicamente para estudios genéticos de la hemofilia, el Servicio Nacional del Reino Unido para la Valoración Externa de la Calidad (UK NEQAS por su sigla en inglés) para la Coagulación de la Sangre.
- Los laboratorios de diagnóstico genético deberían someterse a acreditaciones periódicas, de estar disponibles, por parte de un organismo aprobado. La acreditación valora el desempeño del laboratorio con base en normas acordadas internacionalmente, a fin de garantizar que proporcione un servicio de diagnóstico genético de alta calidad.
- El establecimiento de redes de laboratorios genéticos para quienes proporcionan diagnóstico genético en hemofilia, ya sea al interior de un país o entre países de regiones del mundo, ofrece una oportunidad para compartir buenas prácticas y experiencia.

RECOMENDACIÓN 4.8.1:

- **La FMH recomienda que los laboratorios de diagnóstico genético deberían someterse a acreditaciones periódicas, de estar disponibles, por parte de un organismo aprobado.** **BC**

RECOMENDACIÓN 4.8.2:

- **La FMH recomienda que en el laboratorio se realice y registre habitualmente un control interno de la calidad (CIC) de las pruebas genéticas.** **BC**

RECOMENDACIÓN 4.8.3:

- **La FMH recomienda que los laboratorios participen en esquemas de valoración externa de la calidad (EQAS por su sigla en inglés) de las pruebas genéticas que ofrecen.**
- **Observación: La participación en un EQAS garantiza que se proporcionen pruebas sólidas y confiables. Esto puede ser mediante la participación en un EQAS formal o mediante un intercambio informal de muestras entre laboratorios.** **BC**

Referencias

1. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(4):e243 -e244.
2. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Center Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia* 2005;11(4):387-397.
3. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia B: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network. *Haemophilia* 2005;11(4):398-404.
4. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. UKHCDO and CMGS, 2010. https://pdfs.semanticscholar.org/0abb/cfa3a 7bdc1 516b704131 050cc d0d5e 5e14dd.pdf. Accessed February 8, 2020.
5. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society, Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. UKHCDO and CMGS, 2010. https://www.acgs.uk.com/media/10771/ haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_ approved.pdf. Accessed February 8, 2020.
6. Gomez K, Laffan M, Keeney S, Sutherland M, Curry N, Lunt P. Recommendations for the clinical interpretation of genetic variants and presentation of results to patients with inherited bleeding disorders: a UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Good Practice Paper. *Haemophilia*. 2019;25(1):116-126.
7. Genetics Working Party, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Clinical Genetics Services for Haemophilia. Review Date: May 2018. Genetics Working Party, 2015. www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed April 28, 2020.
8. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
9. Sidonio RF, Mili FD, Li T, et al. Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. *Am J Hematol*. 2014;89(8):831-836.
10. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
11. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):976-982.
12. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
13. Jeanne M, Piquet Y, Ivanovic Z, Vezon G, Salmi LR. Variations of factor VIII: C plasma levels with respect to the blood group ABO. *Transfus Med*. 2004;14(2):187-188.
14. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(6):627-636.
15. D'Aversa E, Breveglieri G, Pellegatti P, Guerra G, Gambari R, Borgatti M. Non-invasive fetal sex diagnosis in plasma of early weeks pregnants using droplet digital PCR. *Mol Med*. 2018;24(1):14.
16. Mahdavi S, Karami F, Sabbaghi S. Non-invasive prenatal diagnosis of foetal gender through maternal circulation in first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1071-1074.
17. Belvini D, Salviato R, Acquila M, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia*. 2013;19(6):898-903.

18. Chuansumrit A, Sasanakul W, Promsonthi P, et al. Prenatal diagnosis for haemophilia: the Thai experience. *Haemophilia*. 2016;22(6):880-885.
19. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013;19(6):904-907.
20. Zarrilli F, Sanna V, Ingino R, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia: our experience of 44 cases. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(12):2233-2238.
21. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol*. 2009;144(3):303-307.
22. Chen M, Chang SP, Ma GC, et al. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):33.
23. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-2934.
24. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Blood*. 2013;121(8):1446-1454.
25. Bachelet D, Albert T, Mbogning C, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218258.
26. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
27. Lochan A, Macaulay S, Chen WC, Mahlangu JN, Krause A. Genetic factors influencing inhibitor development in a cohort of South African haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2014;20(5):687-692.
28. Luna-Zaizar H, Gonzalez-Alcazar JA, Evangelista-Castro N, et al. F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A: concordance analysis and literature review. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;71:45-52.
29. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia*. 2012;18(3):375-382.
30. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):24-33.
31. Rosset C, Gorziza RP, Botton MR, Salzano FM, Bandinelli E. Factor VIII mutations and inhibitor formation in a southern Brazilian population. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):125-127.
32. Saini S, Hamasaki-Katagiri N, Pandey GS, et al. Genetic determinants of immunogenicity to factor IX during the treatment of haemophilia B. *Haemophilia*. 2015;21(2):210-218.
33. Schwaab R, Pavlova A, Albert T, Caspers M, Oldenburg J. Significance of F8 missense mutations with respect to inhibitor formation. *Thromb Haemost*. 2013;109(3):464-470.
34. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1809-1815.
35. Lakich D, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet*. 1993;5(3):236-241.
36. Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F. Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet*. 1993;2(11):1773-1778.
37. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet*. 1994;3(7):1035-1039.
38. Naylor JA, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions. *Hum Mol Genet*. 1995;4(7):1217-1224.
39. Tizzano EF, Domenech M, Baiget M. Inversion of intron 22 in isolated cases of severe hemophilia A. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):6-9.
40. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*. 1995;86(6):2206-2212.
41. Albanez S, Ruiz-Saez A, Boadas A, de Bosch N, Porco A. Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia*. 2011;17(5):e913-e918.
42. Dakhil AS, Al-Hajjiah NN, Shlash RF. Identification of factor VIII gene mutations in patients with haemophilia A. *Int J Res Pharm Sci*. 2018;9(2):274-283.
43. Yunis LK, Linares A, Cabrera E, Yunis JJ. Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. *Genet Mol Biol*. 2018;41(4):750-757.
44. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D, et al. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from a region of Italy: identification of 23 new mutations. *Haemophilia*. 2010;16(5):791-800.
45. Schroder J, El-Maarri O, Schwaab R, Muller CR, Oldenburg J. Factor VIII intron-1 inversion: frequency and inhibitor prevalence. *J Thromb Haemost*. 2006;4(5):1141-1143.
46. Edison E, Konkle BA, Goodeve AC. Genetic analysis of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(Suppl 5):79-83.
47. Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, et al. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood*. 1994;84(7):2197-2201.
48. Liu Q, Nozari G, Sommer SS. Single-tube polymerase chain reaction for rapid diagnosis of the inversion hotspot of mutation in hemophilia A. *Blood*. 1998;92(4):1458-1459.
49. Bagnall RD, Giannelli F, Green PM. Int22h-related inversions causing hemophilia A: a novel insight into their origin and a new more discriminant PCR test for their detection. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):591-598.
50. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost*. 2008;6(5):830-836.
51. Abelleyro MM, Rossetti LC, Curto Mde L, Radic CP, Marchione VD, De Brasi CD. F8 intron 22 inversions and SNP rs73563631 in unrelated families with severe haemophilia A: clinical features and gene testing implications. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):678-681.
52. Ding Q, Wu X, Lu Y, et al. AccuCopy quantification combined with pre-amplification of long-distance PCR for fast analysis of intron 22 inversion in haemophilia A. *Clin Chim Acta*. 2016;458:78-83.
53. Hudecova I, Jiang P, Davies J, Lo YMD, Kadir RA, Chiu RWK. Noninvasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers. *Blood*. 2017;130(3):340-347.
54. Pan TY, Chiou SS, Wang CC, Wu SM. Separation of intron 22 inversion type 1 and 2 of hemophilia A by modified inverse-shifting polymerase chain reaction and capillary gel electrophoresis. *Talanta*. 2014;130:328-335.
55. Kumar P, Husain N, Soni P, Faridi NJ, Goel SK. New protocol for detection of intron 22 inversion mutation from cases with hemophilia A. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(3):255-259.
56. Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002;99(1):168-174.
57. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
58. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
59. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.

60. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
61. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
62. Salviato R, Belvini D, Radossi P, Tagariello G. High resolution melting for F9 gene mutation analysis in patients with haemophilia B. *Blood Transfus*. 2019;17(1):72-82.
63. Rossetti LC, Goodeve A, Larripa IB, De Brasi CD. Homeologous recombination between AluSx-sequences as a cause of hemophilia. *Hum Mutat*. 2004;24(5):440.
64. Payne AB, Bean CJ, Hooper WC, Miller CH. Utility of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for hemophilia mutation screening. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1951-1954.
65. Costa C, Jouannic JM, Stieltjes N, Costa JM, Girodon E, Goossens M. Quantitative real-time PCR assay for rapid identification of deletion carriers in hemophilia. *Clin Chem*. 2004;50(7):1269-1270.
66. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Tagariello G. Multiplex ligation-dependent probe amplification as first mutation screening for large deletions and duplications in haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e124-e132.
67. Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):87-94.
68. You GL, Ding QL, Lu YL, et al. Characterization of large deletions in the F8 gene using multiple competitive amplification and the genome walking technique. *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1103-1110.
69. Wu X, Lu Y, Ding Q, et al. Characterisation of large F9 deletions in seven unrelated patients with severe haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):459-465.
70. Fernandez-Lopez O, Garcia-Lozano JR, Nunez-Vazquez R, Perez-Garrido R, Nunez-Roldan A. Characterization of sequence break-points in two haemophiliac patients with large FVIII gene deletions. *Haemophilia*. 2007;13(5):682-684.
71. Tizzano EF, Barcelo MJ, Baena M, et al. Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the factor VIII gene by quantitative real-time PCR analysis. *Thromb Haemost*. 2005;94(3):661-664.
72. Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*. 2017;1(13):824-834.
73. Sharifi Z, Rahiminejad F, Joudaki A, et al. Development and validation of a novel panel of 16 STR markers for simultaneous diagnosis of beta-thalassemia, aneuploidy screening, maternal cell contamination detection and fetal sample authenticity in PND and PGD/ PGS cases. *Sci Rep*. 2019;9(1):7452.
74. Allen S, Mountford R, Butler A, Mann K, Treacy B, Association for Clinical Genomic Science. Practice guidelines for the testing for maternal cell contamination (MCC) in prenatal samples for molecular studies. 2008. https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/. Accessed February 12, 2020.
75. Schrijver I, Cherny SC, Zehnder JL. Testing for maternal cell contamination in prenatal samples: a comprehensive survey of current diagnostic practices in 35 molecular diagnostic laboratories. *J Mol Diagn*. 2007;9(3):394-400.
76. Nagan N, Faulkner NE, Curtis C, Schrijver I, MCC Guidelines Working Group of the Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee. Laboratory guidelines for detection, interpretation, and reporting of maternal cell contamination in prenatal analyses a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2011;13(1):7-11.
77. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.
78. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-569.
79. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet*. 2014;22(2):160-170.
80. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. 2013;15(9):733-747.
81. Jourdy Y, Janin A, Fretigny M, et al. Recurrent F8 intronic deletion found in mild hemophilia A causes Alu exonization. *Am J Hum Genet*. 2018;102(2):199-206.
82. Bach JE, Wolf B, Oldenburg J, Muller CR, Rost S. Identification of deep intronic variants in 15 haemophilia A patients by next generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):757-767.
83. Inaba H, Shinozawa K, Amano K, Fukutake K. Identification of deep intronic individual variants in patients with hemophilia A by next-generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(2):264-274.
84. Castaman G, Giacomelli SH, Mancuso ME, et al. Deep intronic variations may cause mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1541-1548.
85. Chang CY, Perng CL, Cheng SN, et al. Deep intronic variant c.5999-277G>A of F8 gene may be a hot spot mutation for mild hemophilia A patients without mutation in exonic DNA. *Eur J Haematol*. 2019;103(1):47-55.
86. Jourdy Y, Fretigny M, Lassalle F, Lillicrap D, Negrier C, Vinciguerra C. The highly prevalent deletions in F8 intron 13 found in French mild hemophilia A patients result from both founder effect and recurrent de novo events. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1087-1093.
87. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2016;127(23):2791-2803.
88. Bastida JM, Gonzalez-Porras JR, Jimenez C, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):66-74.
89. Sun P, Ma L, Diao G, Li CQ, Lin FZ. Application of indirect linkage analysis and direct genotyping to hemophilia A carrier detection in Sichuan, China. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):8229-8235.
90. Jourdy Y, Chatron N, Carage ML, et al. Study of six patients with complete F9 deletion characterized by cytogenetic microarray: role of the SOX3 gene in intellectual disability. *J Thromb Haemost*. 2016;14(10):1988-1993.
91. Jourdy Y, Chatron N, Fretigny M, et al. Molecular cytogenetic characterization of five F8 complex rearrangements: utility for haemophilia A genetic counselling. *Haemophilia*. 2017;23(4):e316-e323.
92. Janczar S, Kosinska J, Ploski R, et al. Haemophilia A and cardiovascular morbidity in a female SHAM syndrome carrier due to skewed X chromosome inactivation. *Eur J Med Genet*. 2016;59(1):43-47.
93. Lannoy N, Hermans C. Review of molecular mechanisms at distal Xq28 leading to balanced or unbalanced genomic rearrangements and their phenotypic impacts on hemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):711-719.
94. Sarachana T, Dahiya N, Simhadri VL, et al. Small ncRNA expression-profiling of blood from hemophilia A patients identifies miR-1246 as a potential regulator of factor 8 gene. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132433.
95. Rosset C, Vieira IA, Salzano FM, Bandinelli E. A germline variant affects putative miRNA-binding sites at the F8 3'UTR and acts as a potential haemophilia A phenotype modifier in Southern Brazilian patients. *Haemophilia*. 2016;22(4):e327-e329.
96. Jankowska KI, McGill J, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Atreya CD, Sauna ZE. Clinical manifestation of hemophilia A in the absence of mutations in the F8 gene that encodes FVIII: role of microRNAs. *Transfusion*. 2020;60:401-413.
97. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, et al. Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet*. 2001;69(1):75-87.

98. Kasper CK, Buzin CH. Mosaics and haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(6):1181-1186.
99. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1201-1208.
100. Boylan B, Rice AS, De Staercke C, et al. Evaluation of von Willebrand factor phenotypes and genotypes in Hemophilia A patients with and without identified F8 mutations. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1036-1042.
101. Nisen PD, Waber PG. Nonrandom X chromosome DNA methylation patterns in hemophiliac females. *J Clin Invest*. 1989;83(4):1400-1403.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de *Información de apoyo.*

5 AGENTES HEMOSTÁTICOS

Steven W. Pipe[1] | Manuel Carcao[2] | Kim Chew[3] | Radoslaw Kaczmarek[4] | Steve Kitchen[5] | Johnny Mahlangu[6] | Margareth C. Ozelo[7] | Ekawat Suwantaroj[8] | Jerzy Windyga[9] | Glenn F. Pierce[10] | Alok Srivastava[11]

[1]Deparatmentos de Pediatría y Patología, Universidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, EE. UU.
[2]Departamento de Pediatría, Universidad de Toronto, División de Hematología/Oncología, Hospital para Niños Enfermos, Toronto, Ontario, Canadá
[3]Kuala Lumpur, Malasia
[4]Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, Indiana, EE. UU.
[5]Departamento de Coagulación, Centro de Hemofilia y Trombosis de Sheffield, Hospitales Universitarios de Sheffield, Fideicomiso Fundación NHS, Sheffield, Reino Unido
[6]Departamento de Medicina Molecular y Hematología, Universidad de Witwatersrand, Servicio Nacional de Laboratorio de Salud, Johannesburgo Sudáfrica
[7]INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidad de Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brasil
[8]Bangkok, Tailandia
[9]Departamento de Trastornos Hemostáticos y Medicina Interna, Laboratorio de Hemostasia y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Hematología y Medicina de Transfusión, Varsovia, Polonia
[10]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[11]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

5.1 | Introducción

- Existen diferentes tipos de agentes hemostáticos y terapias de coagulación disponibles para el tratamiento de la hemofilia. La amplia gama de clases y tipos de productos utilizados en todo el mundo refleja la evolución de los productos para el tratamiento de la hemofilia y las variaciones en los recursos y capacidades de la atención médica a escala local.
- Los concentrados de factor de coagulación (CFC) son el tratamiento preferido para para personas con hemofilia, dado que son muy seguros y eficaces para el tratamiento y la prevención de hemorragias. Hay dos tipos principales de CFC: Productos derivados de plasma inactivados viralmente, fabricados a partir de plasma donado por donadores de sangre humana; y productos recombinantes fabricados utilizando células diseñadas genéticamente y tecnología recombinante.
- El desarrollo de terapias sin factor de reemplazo, tales como el emicizumab, recientemente ha empezado a ofrecer un método de tratamiento alterno, conforme dichos productos se encuentran disponibles en la práctica clínica.
- No obstante, el acceso a CFC y al emicizumab es limitado en muchas partes del mundo; en algunos países, los proveedores de atención médica con frecuencia dependen de hemoderivados producidos localmente, tales como el crioprecipitado y el plasma fresco congelado (PFC) para el tratamiento de la hemofilia. Sin embargo, estos hemoderivados son menos eficaces que los CFC y podrían contener patógenos virales y bacterianos.[1, 2] Por este motivo, siempre que se encuentren disponibles, los CFC derivados de plasma viralmente inactivados o recombinantes son preferibles al crioprecipitado y al PFC.
- Si bien ha habido avances en la seguridad de tales hemoderivados, la postura de la FMH es que los productos preferidos para el tratamiento de la hemofilia sean los CFC manufacturados industrialmente, siempre que cumplan con los requisitos de buenas prácticas de manufactura (BPM) farmacéutica.[2]
- La completa *Guía de la FMH para la evaluación de concentrados de factores de la coagulación* describe los elementos clave que afectan calidad, seguridad, eficacia, aprobación y regulación de productos, y los importantes principios que intervienen en la selección de productos adecuados para el tratamiento de la hemofilia.[2]
- La FMH también publica y actualiza periódicamente su *Registro en línea de concentrados de factores de la coagulación*, el cual incluye todos los productos actualmente disponibles e información detallada sobre su fabricación.[3]

RECOMENDACIÓN 5.1.1:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH no expresa preferencia alguna por concentrados de factor de coagulación recombinantes por sobre CFC derivados de plasma.**
- **Observación: La elección entre estas clases de productos debe realizarse con base en criterios locales que abarquen disponibilidad, costo y preferencias de los pacientes.** BC

5.2 | Selección de productos

- El proceso de selección de productos debe evaluar requisitos clave entre los que se cuentan seguridad y calidad del producto, pureza, inactivación viral y eficacia.[2]

Seguridad y calidad

- Actualmente, los CFC derivados de plasma, fabricados con apego a normas de BPM, cuentan con un récord de seguridad ejemplar en lo relacionado con virus de envoltura lipídica, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC).
- La seguridad de los productos es resultado de medidas y mejoras integrales en varias áreas, entre las que se cuentan las siguientes:
  - selección de donantes (exclusión de donantes con riesgo);
  - pruebas de detección a las donaciones, incluso pruebas de ácido nucleico (NAT por su sigla en inglés);
  - una serie de pasos de inactivación y/o eliminación viral como parte del proceso de fabricación, principalmente mediante el tratamiento con solvente/detergente y con calor, y nanofiltración para la eliminación de algunos virus y priones sin envoltura; y
  - vigilancia poscomercialización.[2]
- A medida que surge nueva información en este campo, los encargados de la toma de decisiones necesitan estar siempre al tanto de las recomendaciones científicas actuales relacionadas con la selección de CFC para personas con hemofilia.
- Al seleccionar CFC derivados de plasma es necesario tener en cuenta tanto la calidad del plasma como el proceso de fabricación. La FMH enfatiza la importancia de la valoración por parte de agencias responsables de la protección y la promoción de la salud pública (es decir, autoridades reguladoras nacionales, agencias o ministerios de salud) a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos derivados de plasma para el tratamiento de la hemofilia.[2]
- Dos aspectos requieren consideración particular:
  - la pureza del producto; y
  - la eliminación/inactivación viral.

Pureza

- La pureza de los CFC se refiere al porcentaje del ingrediente deseado [es decir, factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX)] en relación con los demás ingredientes del producto.
- No existe una clasificación universalmente aceptada de los productos con base en su pureza, y la pureza de los CFC disponibles en el mercado varía considerablemente. Su "actividad específica" puede expresarse en unidades internacionales (UI) por miligramo (mg) y, por ejemplo, puede variar de 10 a >100 UI/mg para el FVIII.[4]
- Algunos productos son de alta o muy alta pureza en una fase de la fabricación, pero posteriormente se estabilizan con albúmina, lo que disminuye su pureza final.
- En raras instancias, CFC de baja pureza pueden dar lugar a reacciones adversas o alérgicas.[5, 6] Los pacientes que experimentan reacciones alérgicas repetidas con un producto en particular podrían beneficiarse con la administración de un antihistamínico inmediatamente antes de la infusión o usando un CFC de alta pureza.
- El CFC de FVIII derivado de plasma puede contener cantidades variables de factor Von Willebrand (FVW). Por ende, es importante determinar el contenido de FVW de un producto (generalmente medido con un ensayo de actividad del FVW) si se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand (EVW) y no de la hemofilia A.[7]
- Para el tratamiento de la deficiencia de FIX, un producto que contenga solamente FIX es más adecuado que los concentrados de complejo protrombínico (CCP). Los CCP también contienen otros factores, tales como factores II, VII y X, algunos de los cuales podrían activarse durante la fabricación y podrían predisponer al paciente a un tromboembolismo. Los CCP actuales se consideran más seguros que productos anteriores debido a la inclusión de inhibidores de la coagulación, tales como heparina, antitrombina y proteínas C, S y Z.[8,9] No obstante, en caso de tratamiento intensivo (ej. durante manejo preoperatorio), factores de coagulación protrombóticos pueden acumularse en el plasma e incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.
- La seguridad de los CFC no se relaciona con su pureza, siempre y cuando se instituyan medidas de eliminación viral adecuadas.

Inactivación/eliminación viral

- La inactivación viral durante el proceso de fabricación es la principal contribuyente a la seguridad de los CFC derivados de plasma.[10]
- Generalmente se incorporan al proceso de fabricación de los CFC dos etapas de reducción viral complementarias u ortogonales específicas. Estas medidas deberían apegarse a los reglamentos establecidos por las agencias reguladoras.
- El tratamiento con solvente-detergente es altamente eficaz contra virus con envoltura lipídica, tales como el virus de la hepatitis B (VHB), el VHC y el VIH, pero este tratamiento no inactiva virus sin envoltura lipídica, tales como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus humano B19.
- El tratamiento con calor es generalmente eficaz contra una amplia gama de virus, tanto con envoltura lipídica como sin ella, incluyendo el VHA y el parvovirus humano B19. Sin embargo, el grado de inactivación depende de la temperatura, del tiempo, y de si el calor es de tipo seco o húmedo.
- Dado que los virus sin envoltura actualmente representan un mayor desafío para la eliminación viral durante el proceso de fabricación que los virus con envoltura,[11] cualquier proceso de reducción/inactivación viral idealmente debería inactivar virus tanto con envoltura como sin envoltura lipídica.
- La inactivación de priones en CFC derivados de plasma no es posible debido a que las técnicas necesarias desnaturalizan a los factores de coagulación; tampoco existe una prueba de detección confiable para la variante de la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob (vECJ). El riesgo de una enfermedad mediada por priones a través de productos derivados de plasma actualmente se enfrenta mediante la exclusión de donantes en riesgo, la leucorreducción de las donaciones, y etapas de fabricación de plasma fraccionado que abarcan precipitación, cromatografía y filtración.[10]

RECOMENDACIÓN 5.2.1:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda el uso de productos que hayan sido aceptados por las agencias reguladoras oficiales responsables de la protección y la promoción de la salud pública, tomando en cuenta la calidad del plasma (es decir, pureza del producto) y el proceso de fabricación (es decir, inactivación/eliminación viral).**
- **Observación: Un producto derivado de plasma fabricado mediante un proceso que incorpora dos etapas de reducción viral no debería considerarse automáticamente mejor que uno que solamente fue sometido a una etapa de inactivación viral. Si solamente se utiliza una etapa, esta debería, de preferencia, inactivar virus con y sin envoltura lipídica. Recientemente, los productos se fabrican usando dos procesos ortogonales de inactivación/eliminación viral.**
- **Observación: Los concentrados de complejo protrombínico actuales deberían considerarse más seguros que productos anteriores debido a la inclusión de inhibidores de la coagulación, tales como heparina, antitrombina y proteínas C, S y Z.** BC

Eficacia

- La potencia del producto (la actividad biológica en términos de la concentración o la cantidad del fármaco necesaria para producir un efecto definido) y la eficacia (la capacidad de un fármaco para producir un efecto terapéutico deseado en los pacientes) también son características importantes que deben tomarse en cuenta en la selección de los productos.[2]
- Se ha demostrado que los CFC de FVIII y FIX derivados de plasma y recombinantes convencionales con vida media estándar (VME) tienen una elevada eficacia clínica similar.[2]
- Los CFC recombinantes de vida media prolongada (VMP) están diseñados para ofrecer una terapia de más larga duración que los CFC de VME. (Véase la sección sobre *Productos de vida media prolongada*, más abajo.)

5.3 Concentrados de factor de coagulación (CFC)

- El principal tratamiento para la hemofilia grave es la terapia de reemplazo con CFC derivados de plasma o recombinantes, ya que estos ofrecen dosis elevadas de factor de coagulación convenientes para el tratamiento y la prevención de hemorragias.
- Véanse también el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*, el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*, y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos*.

CFC de FVIII

- Todos los productos de FVIII derivados de plasma y recombinantes comercializados actualmente están incluidos en el *Registro en línea de concentrados de factores de la coagulación*,[3] de la FMH. Consulte los prospectos de cada producto específico para obtener información detallada.

Dosificación/administración

- Los CFC de FVIII están disponibles en ampolletas etiquetadas con la potencia del producto expresada en

UI, en un rango de aproximadamente 250-3000 UI por ampolleta.
- Cuando no hay inhibidores presentes, cada UI de FVIII derivado de plasma o recombinante de VME por kilogramo de peso corporal, infundida por vía intravenosa, incrementará el nivel plasmático de FVIII en aproximadamente 2 UI/dL.[12] Este incremento (también llamado recuperación) depende de varios factores individuales, principalmente el índice de masa corporal (IMC). Es más elevado en pacientes con un IMC alto, y menos elevado en pacientes con un IMC bajo.[13]

La vida media del FVIII de VME es de aproximadamente 12 horas en adultos; su vida media es más corta en niños más pequeños y se incrementa con la edad.

Para calcular la dosis se multiplica el peso del paciente en kilos por el nivel deseado de FVIII en UI/dL, y después se multiplica por 0.5.

  - Ejemplo: 50 kg × 40 (nivel deseado en UI/dL) × 0.5 = 1000 UI de FVIII.

- Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*, y consúltese el *Cuadro 7-2* sobre terapia de reemplazo con CFC para diferentes tipos de hemorragias.
- El CFC de FVIII debería infundirse lentamente, durante varios minutos, como se especifica en el prospecto del producto.[14] La concentración máxima de factor del paciente debería medirse 15-30 minutos después de la infusión para verificar el nivel de actividad esperado de la dosis de FVIII administrada.[12]
- En el caso de pacientes que se someterán a cirugía o de aquellos con hemorragias graves que requieren infusiones frecuentes, es necesario el monitoreo de laboratorio de los niveles de FVIII, incluyendo la medición de la concentración mínima de FVIII para ayudar al cálculo de las dosis subsecuentes. (Véanse el Capítulo 3: *Diagnóstico y monitoreo de laboratorio – Ensayos de factor*, y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.)
- Idealmente, las dosis subsecuentes deberían basarse en la vida media del FVIII y en la recuperación del factor del paciente a quien se administró un producto específico. No obstante, la vida media en pacientes individuales no puede pronosticarse simplemente a partir de las características del paciente, tales como edad y peso corporal, y generalmente requiere una determinación empírica.
- Las guías para estudios farmacocinéticos (PK) sobre CFC de FVIII nuevos incluyen de 10-11 muestras de sangre tomadas durante un periodo de 32-48 horas (muestras adicionales durante un periodo de hasta 96 horas o mayor en el caso de FVIII de VMP). No obstante, para la personalización de la dosis en la práctica habitual, pueden establecerse parámetros PK útiles a partir de modelos PK poblacionales que permiten un cálculo bayesiano de la PK individual a partir de muestras limitadas.[15]
- Véanse el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia*, y el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*.

RECOMENDACIÓN 5.3.1:

- **Para personas con hemofilia A que reciben concentrados de FVIII que se beneficiarían con la optimización de la profilaxis, la FMH recomienda monitoreo farmacocinético individualizado.**
- **Observación: Las concentraciones máximas de factor deberían medirse 15-30 minutos después de la infusión a fin de verificar la dosis calculada. La vida media plasmática puede determinarse a través de un análisis PK completo (de 10-11 muestras de sangre tomadas durante un periodo de 32-96 horas), o con muestras limitadas en combinación con modelos PK poblacionales.** **BC**

- La infusión continua de CFC evita concentraciones máximas y mínimas y podría ser ventajosa y más conveniente en algunas situaciones médicas (ej. cirugía mayor o episodios hemorrágicos graves en pacientes con inhibidores de baja respuesta). No obstante, se requieren el uso de bombas específicamente designadas y conocimientos sobre la estabilidad del CFC particular después de su reconstitución al usarse con el dispositivo de infusión.[16]
- La infusión continua puede permitir una disminución en la depuración del factor, en la dosificación y en la cantidad total de CFC usado.[17] Podría ser más rentable para pacientes con hemofilia grave, dependiendo de las dosis utilizadas para infusiones en bolo continuas e intermitentes.[18] Sin embargo, debería tenerse precaución si se considera la infusión continua para pacientes con hemofilia leve, ya que esta se ha relacionado con un mayor riesgo de aparición de inhibidores,[19, 20] aunque la contribución de la infusión continua por sí sola podría confundirse por la presencia de variantes patogénicas de alto riesgo en la hemofilia A leve.
- Las dosis para infusión continua deberían ajustarse con base en frecuentes ensayos de factor (generalmente una vez al día) y cálculos de la depuración, señalando que la depuración de factor podría incrementarse inmediatamente después de una cirugía o con hemorragias graves (ej. pérdida de sangre de >500 mL), casos en los que podrían necesitarse bolos adicionales de CFC para mantener concentraciones eficaces. En el caso de algunos CFC, la estabilidad puede demostrarse hasta por 12 horas después

de la preparación de la solución, lo que permite la infusión continua durante varias horas.[21]

RECOMENDACIÓN 5.3.2:

- **Para pacientes con hemofilia que reciben concentrados de FVIII que requieren una corrección hemostática de equilibrio dinámico durante un periodo prolongado (ej. manejo perioperatorio o en el caso de un episodio hemorrágico grave en pacientes con inhibidores de baja respuesta), la FMH recomienda se considere el uso de la infusión continua.**
- **Observación: La infusión continua podría generar una reducción en la cantidad total de concentrados de factor de coagulación usados y podría ser más rentable en pacientes con hemofilia grave. No obstante, esta comparación de rentabilidad puede depender de las dosis usadas para las infusiones en bolo continuas e intermitentes.**
- **Observación: La infusión continua requiere el uso de bombas específicamente designadas y conocimientos sobre la estabilidad del CFC particular después de su reconstitución al usarse con el dispositivo de infusión, además de que debe monitorearse a los pacientes frecuentemente en caso de que fallara la bomba.** **BC**

CFC de FIX

- Todos los productos de FIX derivados de plasma y recombinantes comercializados actualmente están incluidos en el *Registro en línea de concentrados de factores de la coagulación*,[3] de la FMH. Consulte los prospectos de cada producto específico para obtener información detallada.
- Los CFC de FIX se dividen en dos clases:
  - CFC de FIX puros, que pueden ser derivados de plasma o recombinantes (véase más abajo para información sobre CFC de FIX de VMP);
  - CFC de FIX que también contienen factores II, VII, IX y X, conocidos como concentrados de complejos protrombínicos (CCP), que en la actualidad se usan muy rara vez.
- Siempre que sea posible, el uso de concentrados de FIX puros es preferible para el tratamiento de la hemofilia B,[8, 9] dado que están relacionados con un riesgo reducido de trombosis y coagulación intravascular diseminada, en comparación con los CCP, particularmente en las siguientes instancias:
  - cirugías;
  - enfermedad hepática;
  - exposición intensa, es decir, terapia prolongada con dosis elevadas;
  - trombosis previa o tendencia trombótica conocida;
  - uso concomitante de fármacos que se sabe tienen potencial trombogénico, entre ellos agentes antifibrinolíticos.
- Véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.

RECOMENDACIÓN 5.3.3:

- **Para el tratamiento de la deficiencia de FIX en pacientes con hemofilia B, la FMH recomienda un producto que contenga solamente FIX, en vez de los concentrados de complejo protrombínico (CCP) que también tienen otros factores de coagulación, tales como los factores II, VII y X, algunos de los cuales podrían activarse durante la fabricación y podrían predisponer al paciente a tromboembolismos.**
- **Observación: Los productos de FIX puros tienen un riesgo reducido de trombosis o coagulación intravascular diseminada, en comparación con lo observado con grandes dosis de CCP de antigua generación.**
- **Observación: Los CCP actuales se consideran más seguros que productos anteriores debido a la inclusión de inhibidores de la coagulación, tales como heparina, antitrombina, y proteínas C, S y Z. No obstante, en casos de tratamiento intensivo (ej. manejo perioperatorio), factores de coagulación protrombóticos podrían acumularse en el plasma y podría incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Cuando se usan CCP en dosis elevadas para normalizar la concentración de FIX debería considerarse la tromboprofilaxis.** **BC**

RECOMENDACIÓN 5.3.4:

- **Para pacientes con hemofilia B que necesiten terapia prolongada con dosis elevadas se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico.** **BC**

RECOMENDACIÓN 5.3.5:

- **Para pacientes con hemofilia B que se sometan a cirugía se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico.** **BC**

RECOMENDACIÓN 5.3.6:

- **Para pacientes con hemofilia B y enfermedad hepática se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico.** **BC**

RECOMENDACIÓN 5.3.7:

- **Para pacientes con hemofilia B con trombosis previa o tendencia trombótica conocida se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico.** **BC**

RECOMENDACIÓN 5.3.8:

- **Para pacientes con hemofilia B que utilizan de manera concomitante fármacos que se sabe tienen potencial trombogénico, entre ellos agentes antifibrinolíticos, se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico.** **BC**

Dosificación/administración

- Los CFC de FIX están disponibles en ampolletas etiquetadas con la potencia del producto, en un rango de aproximadamente 250-4000 UI por ampolleta.
- Cuando no hay inhibidores presentes, cada UI de FIX derivado de plasma o recombinante de VME por kilogramo de peso corporal, infundida por vía intravenosa, incrementará el nivel plasmático de FIX en aproximadamente 1 UI/dL.[12]
- La vida media del FIX de VME es de aproximadamente 18-24 horas. Las guías para estudios farmacocinéticos (PK) sobre CFC de FIX incluyen por lo menos 8 muestras de sangre tomadas durante un periodo de 72 horas (muestras adicionales durante un periodo de hasta 2 semanas en el caso de FIX de VMP). No obstante, para la personalización de la dosis en la práctica habitual, pueden establecerse parámetros PK útiles a partir de modelos PK poblacionales que permiten un cálculo bayesiano de la PK individual a partir de muestras limitadas.[15]

RECOMENDACIÓN 5.3.9:

- **Para personas con hemofilia B que reciben concentrados de FIX que se beneficiarían con la optimización de la profilaxis, la FMH recomienda monitoreo farmacocinético.**
- **Observación: Las concentraciones máximas de factor deberían medirse 15-30 minutos después de la infusión a fin de verificar la dosis calculada. La vida media plasmática puede determinarse a través de un análisis PK completo (de 10-11 muestras de sangre tomadas durante un periodo de 1-2 semanas), o con muestras limitadas en combinación con modelos PK poblacionales.** **BC**

- Los CFC de FIX recombinantes (rFIX) no modificados tienen una menor recuperación que los CFC de FIX derivados de plasma, de manera que cada unidad de FIX infundida por kilogramo de peso corporal incrementará la actividad del FIX en aproximadamente 0.8 UI/dL en adultos, y 0.7 UI/dL en niños menores de 15 años.[22]
- Para calcular la dosis se multiplica el peso del paciente en kilogramos por el nivel deseado de FIX en UI/dL.
  - Ejemplo: 50 kg de peso corporal × 40 (nivel deseado en UI/dL) = 2000 UI de FIX derivado de plasma.
  - Para rFIX, la dosis se calcula como 2000 UI ÷ 0.8 (o 2000 UI × 1.25) = 2500 UI para adultos, y 2000 UI ÷ 0.7 (o 2000 UI × 1.43) = 2860 UI para niños.
- Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*, y consúltese el *Cuadro 7-2* sobre terapia de reemplazo con CFC para diferentes tipos de hemorragias.
- El CFC de FIX debería infundirse lentamente, durante varios minutos, como se especifica en el prospecto del producto.[14] La concentración máxima de FIX del paciente debería medirse aproximadamente 15-30 minutos después de la infusión para verificar el nivel de actividad esperado de la dosis de FIX administrada.[12]
- En el caso de pacientes que se someterán a cirugía o de aquellos con hemorragias graves que requieren infusiones frecuentes, es necesario el monitoreo de laboratorio de los niveles de FIX, incluyendo la medición de la concentración mínima de FIX para ayudar al cálculo de las dosis subsecuentes. (Véanse el Capítulo 3: *Diagnóstico y monitoreo de laboratorio – Ensayos de factor*, y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.)
- Los CFC de FIX purificados también pueden administrarse mediante infusión continua (como en el caso de los CFC de FVIII).
- Pueden presentarse reacciones alérgicas con la infusión de CFC de FIX tanto recombinantes como derivados de plasma (en aproximadamente 2%-4% de los casos). Estas generalmente están relacionadas con inhibidores anti-FIX.

Productos de vida media prolongada

Fundamento para el desarrollo de CFC de VMP

- La frecuencia de las infusiones usando CFC de VME está relacionada con una mayor carga del tratamiento, y con frecuencia genera mala observancia de los regímenes profilácticos.[23] Las tasas anualizadas de hemorragias (TAH) no siempre son de cero con la profilaxis con CFC de VME, y adultos jóvenes pueden llegar a presentar enfermedad articular.[24, 25] Los productos de VMP se desarrollaron para abordar la necesidad de reducir la carga del tratamiento de la profilaxis y para mantener concentraciones mínimas

de factor más elevadas a fin de mejorar la prevención de hemorragias.

Mecanismos de extensión de la vida media

- Las tecnologías de fusión y PEGilación constituyen exitosas estrategias de extensión de la vida media en la hemofilia.[26]
- Las tecnologías de fusión rescatan proteínas endocitosadas de las vías de degradación intracelular mediante la interacción con el receptor Fc neonatal.
- La PEGilación reduce la interacción con los receptores de depuración.
- Todos los productos de VMP comercializados actualmente están incluidos en el *Registro en línea de concentrados de factores de la coagulación*,[3] de la FMH. Consulte los prospectos de cada producto específico para obtener información detallada.
- Los diferentes tipos de FVIII y FIX recombinantes y modificados se resumen en el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio – Cuadros 3-2 y 3-3*.
- Las recomendaciones de la FMH sobre productos de VMP se estructuraron de la siguiente manera:
  - Se puso énfasis en la ausencia de "problemas de seguridad clínica" y no en observaciones preclínicas de modelos animales con implicaciones poco claras.
  - La FMH reconoce que la evaluación de las observaciones tanto clínicas como preclínicas de los productos de VMP ha llevado a divergencias en la aprobación reglamentaria para algunos productos PEGilados, lo cual ha incidido en su aprobación para uso profiláctico y en la aplicación pediátrica en algunas regiones geográficas.
  - Respecto a reacciones alérgicas, estas se observaron, si bien en raras ocasiones, en el caso de todos los productos de tratamiento mediante infusión y se han observado también con proteínas de fusión.[27]
  - Respecto a anticuerpos anti-PEG, no se han publicado pruebas científicas que apoyen que estos tengan implicaciones de seguridad clínica para pacientes con hemofilia.[28]

RECOMENDACIÓN 5.3.10:

- **Para pacientes con hemofilia A o B, no hay pruebas de ningún problema de seguridad clínica en personas con hemofilia para recomendar una preferencia entre los diferentes mecanismos de acción (ej. PEGilación, fusión-Fc, fusión-albúmina) usados para ampliar la vida media de los concentrados de factores de coagulación.** **BC**

Propiedades farmacocinéticas de los productos de VMP

- En el caso de productos de FVIII de VMP, la ampliación de la vida media se ha limitado de 1.4 a 1.6 veces (o aproximadamente 19 horas) en comparación con los productos de FVIII de VME. Los productos de FIX de VMP tienen una vida media mucho más larga, de 3 hasta más de 5 veces, en comparación con los FIX de VME.
- La vida media prolongada de los productos de VMP se traduce en dosificaciones dos veces por semana o cada 3 días en la mayoría de los casos para el FVIII, y una vez cada 7-14 días para el FIX.
- La depuración de los productos de VMP en adolescentes y adultos es similar, como se observó para los productos de VME, y la vida media es más corta en poblaciones pediátricas.[29]
- Los productos de FIX de VMP no demuestran la menor recuperación de factor observada con los productos de rFIX estándar. Algunos productos de FIX de VMP demuestran una recuperación más elevada, lo cual sugiere la distribución extravascular de una menor proporción del FIX de VMP.[30, 31] En consecuencia, la valoración clínica de la eficacia debería complementar la valoración de las mediciones plasmáticas PK.
- La modificación de estas moléculas ha introducido variaciones en la medición de su actividad en los ensayos de coagulación habituales. Por ende, los médicos deberían seguir las recomendaciones que acompañan la aprobación reglamentaria de los productos respecto a los ensayos ideales que deben usarse para el monitoreo de laboratorio. (Véase el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio – Ensayos de factor*.)

Seguridad y eficacia de los productos de VMP

- Todos los productos de VMP han demostrado ser eficaces en la prevención y tratamiento de hemorragias en niños, adolescentes y adultos. Más del 90% de las hemorragias recibieron tratamiento exitoso con una sola administración, y la eficacia en la prevención de hemorragias resultó en una TAH <4-5 en el caso de todos los productos de VMP. La eficacia hemostática se demostró en una variedad de cirugías menores y mayores.[32]
- En niños, adolescentes y adultos que han recibido tratamiento previo (PTPs por su sigla en inglés) no se ha observado un aumento en el riesgo de aparición de nuevos inhibidores en quienes recibieron productos de FVIII/FIX de VMP; todos los ensayos clínicos en pacientes que han recibido tratamiento previo han demostrado, ya sea que no hay aparición de inhibidores o bien tasas de

incidencia muy bajas que se encontraban dentro de los límites de seguridad reglamentarios.
- Se han administrado productos de VMP a pacientes que no han recibido tratamiento previo (PUPs por su sigla en inglés), ya sea como parte de estudios clínicos de PUPs o fuera de tales estudios. Si bien se ha reportado la aparición de inhibidores en tales entornos, no se han observado diferencias sustanciales en los niveles de aparición de inhibidores con productos de VMP, en comparación con productos de VME. No obstante, todavía no se ha publicado en su totalidad ningún estudio completo en PUPs.

Métodos de dosificación con productos de VMP
- Si bien los CFC de VMP amplían el tiempo que los pacientes tardan en alcanzar los niveles mínimos requeridos para evitar hemorragias espontáneas, existe una importante variabilidad entre pacientes relacionada con la edad, la masa corporal, el grupo sanguíneo, el nivel de FVW, el fenotipo hemorrágico, el nivel de actividad física, el estado articular, y la observancia del tratamiento. Por ende, no existe un consenso sobre dosificación estandarizada con CFC de VMP, ni sobre el manejo de pacientes que reciben productos de VMP.[23, 33]
- Cada uno de los siguientes métodos ha establecido su eficacia en ensayos clínicos con CFC de VMP:
  - profilaxis programática fija (dosis e intervalo fijos, ej. una vez a la semana para el FIX, dos veces a la semana para el FVIII);
  - profilaxis individualizada según PK (dosis personalizada de acuerdo con la concentración mínima objetivo, administrada a intervalos fijos);
  - profilaxis individualizada según el fenotipo (dosis variable e intervalo personalizado de acuerdo con el patrón hemorrágico y la actividad);
  - profilaxis individualizada según dosis/frecuencia (dosis y/o frecuencia personalizada de acuerdo con la concentración mínima objetivo y el intervalo; ej. mayor dosis e intervalo más largo).
- Para cambiar de terapia de reemplazo con factor de VME a factor de VMP, la frecuencia de la dosis generalmente se reduce de 3 a 2 veces por semana para el FVIII, y de dos veces por semana a una vez cada 7-10 días para el FIX.
- La dosificación con base en la PK permite una profilaxis más personalizada. Se están desarrollando herramientas de PK poblacional para apoyar la implementación de profilaxis individualizada en la práctica clínica. Una vez generado el perfil PK de una persona pueden calcularse la dosis y la frecuencia de tratamiento requeridas para obtener una concentración mínima deseada. La concentración mínima objetivo necesita adecuarse a las necesidades individuales del paciente dentro de los parámetros y flexibilidades de su sistema de salud.
- Véase el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia – Profilaxis con factor de vida media prolongada*.

RECOMENDACIÓN 5.3.11:
- **Los pacientes con hemofilia que cambian de concentrados de factor de coagulación de vida media estándar a concentrados de factor de coagulación de vida media prolongada generalmente requerirían una disminución en la frecuencia de las dosis, pero los productos de VMP también pueden usarse para mantener concentraciones mínimas más elevadas a fin de optimizar la profilaxis.**
- **Observación: La dosificación basada en la farmacocinética, de acuerdo con las recomendaciones 5.3.1 y 5.3.9 permiten una profilaxis más individualizada.** **BC**

5.4 | Agentes de desvío

- Los agentes de desvío, circunvaladores o de puenteo se utilizan para el tratamiento y la prevención de complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia A o B que presentan aloanticuerpos (llamados inhibidores) del FVIII o del FIX, que generalmente neutralizan la función de los CFC infundidos.[34] Estos agentes se basan en diferentes mecanismos de acción para lograr la hemostasia, circunvalando así la necesidad de reemplazar al FVIII o al FIX para el tratamiento y la prevención de hemorragias.[35]

Factor VIIa recombinante activado (rFVIIa)
- El factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) es un agente de desvío que fomenta la coagulación mediante vías dependientes e independientes del factor tisular.[35] El rFVIIa se une al factor tisular para activar al FX y al FIX y permite que se reanude la cascada de la coagulación.[36, 37]

Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)
- El concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) se usa para el tratamiento de pacientes con hemofilia A e inhibidores. El CCPa contiene principalmente FII no activado (protrombina), FIX, FX y principalmente FVII activado.[38-40]
- Para más información sobre el tratamiento de pacientes con inhibidores véase el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.

RECOMENDACIÓN 5.4.1:

- **Para personas con hemofilia A e inhibidores que requieren tratamiento para complicaciones de hemorragias agudas o cirugía, la FMH recomienda el uso de un agente de desvío.**
- **Observación: Los agentes de desvío abarcan el factor VIIa recombinante activado y el concentrado de complejo protrombínico activado.** BC

RECOMENDACIÓN 5.4.2:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores, con historial de reacción anafiláctica a concentrados de factor de coagulación de FIX, debe administrarse factor VIIa recombinante activado, ya que no puede usarse concentrado de complejo protrombínico activado.** BC

RECOMENDACIÓN 5.4.3:

- **La FMH recomienda considerar la profilaxis periódica para pacientes con hemofilia e inhibidores a fin de evitar episodios hemorrágicos.** BC

- Además de los agentes de desvío, se están haciendo disponibles terapias sin factor de reemplazo (ej. emicizumab) que ofrecen nuevos paradigmas de tratamiento, incluso para el tratamiento de inhibidores.
- Véase la sección *5.7 Terapias sin factor de reemplazo*, más abajo, y el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia – Profilaxis con terapia sin factor de reemplazo*.

5.5 | Otros productos de plasma

- El crioprecipitado y el PFC generalmente no se someten a procedimientos de inactivación viral (tales como tratamiento con calor o con solvente-detergente), y por ende conllevan un mayor riesgo de transmisión de patógenos virales, lo cual es importante con infusiones repetidas.[1, 41] No obstante, la FMH reconoce la necesidad de continuar usando el crioprecipitado y el PFC en algunas regiones del mundo en las que constituyen las únicas opciones de tratamiento disponibles o asequibles.[1, 2]
- Pueden tomarse algunas medidas para reducir al mínimo el riesgo de transmisión de patógenos virales, entre las que se cuentan las siguientes:
  - Mantener el plasma en cuarentena hasta que el donante haya sido sometido o incluso vuelva a ser sometido a pruebas de detección de anticuerpos del VIH, del VHC, y de antígenos de superficie del VHB (HBsAg), práctica de difícil implementación en países en los que la proporción de donantes recurrentes es baja;
  - Pruebas NAT para la detección de virus, una tecnología que tiene una relevancia potencialmente mucho mayor para la producción de crioprecipitado que para CFC, ya que estos últimos se someten a etapas de inactivación viral.[42]
- Las reacciones alérgicas son más comunes después de la infusión de crioprecipitado que de CFC.[41] (Para el uso profiláctico de antihistamínicos véase la sección sobre *Seguridad y calidad*, más arriba.)

RECOMENDACIÓN 5.5.1:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda enfáticamente que se dé preferencia al uso de concentrados de factores de la coagulación derivados de plasma o recombinantes viralmente inactivados, por sobre el crioprecipitado o el plasma fresco congelado.**
- **Observación: La FMH apoya el uso de CFC por sobre el crioprecipitado o el PFC debido a preocupaciones sobre calidad, seguridad y eficacia. No obstante, la FMH reconoce la realidad de que estos últimos todavía se usan ampliamente en países de todo el mundo en los que constituyen las únicas opciones de tratamiento disponibles o asequibles.** BC

Plasma fresco congelado (PFC)

- Dado que el plasma fresco congelado contiene todos los factores de la coagulación, algunas veces se utiliza para el tratamiento de deficiencias de factores de la coagulación.
- El crioprecipitado es preferible al PFC para el tratamiento de la hemofilia A.[43] No obstante, dado que el PFC y el plasma sin crioprecipitado contienen FIX, aunque en concentraciones bajas, pueden usarse para el tratamiento de la hemofilia B en países en los que los CFC de FIX derivados de plasma no son asequibles.

RECOMENDACIÓN 5.5.2:

- **Para pacientes con hemofilia no se recomienda el uso de plasma fresco congelado debido a preocupaciones sobre su seguridad y calidad.**
- **Observación: No obstante, la FMH reconoce la todavía inevitable realidad de su uso continuo en algunas partes del mundo en las que constituye la única opción de tratamiento disponible o asequible.** BC

- Es posible aplicar algunas formas de tratamiento de inactivación viral a las unidades de PFC (incluso tratamiento con solvente-detergente). Se recomienda el uso de unidades

tratadas; no obstante, el tratamiento de inactivación viral podría tener cierto impacto en los factores de coagulación. También se ha demostrado que la preparación a gran escala de lotes de plasma tratado con solvente-detergente reduce la proporción de los multímeros más grandes de FVW,[44, 45] lo que es importante en el caso de la EVW, pero irrelevante para el tratamiento de la hemofilia A.

Dosificación/administración

- Un mL de PFC contiene 1 unidad de actividad de factor.
- Generalmente es difícil lograr concentraciones de FVIII mayores a 30 UI/dL con solo PFC.
- Es difícil lograr concentraciones de FIX por arriba de 25 UI/dL. Una dosis inicial de PFC de 15-20 mL/kg es aceptable.[43]

Crioprecipitado

- El crioprecipitado es el concentrado insoluble de proteínas plasmáticas de alto peso molecular que se precipita cuando el plasma congelado se descongela lentamente a temperaturas de 1-60°C.
- El crioprecipitado contiene cantidades importantes de FVIII (alrededor de 3-10 UI/mL), FVW, fibrinógeno y FXIII, pero no FIX ni FXI. El sobrenadante resultante se conoce como plasma sin crioprecipitado y contiene otros factores de coagulación, tales como factores VII, IX, X y XI.
- Se recomienda enfáticamente el uso de procedimientos de inactivación viral.[1, 43, 46, 47]
- Se ha descrito la fabricación de pequeños lotes de crioprecipitado viralmente inactivado (tratado con solvente-detergente), si bien esto únicamente ofrece seguridad en caso de virus con envoltura lipídica.[47]

RECOMENDACIÓN 5.5.3:

- **Para pacientes con hemofilia, no se recomienda el uso de crioprecipitado debido a preocupaciones sobre su seguridad y calidad.**
- **Observación: El uso de crioprecipitado solamente puede justificarse en situaciones en las que no hay concentrados de factores de coagulación disponibles, ya que no existe una ventaja comprobada de su uso por sobre los CFC. Se recomienda enfáticamente el uso de procedimientos de inactivación viral, de estar disponibles.** BC

Dosificación/administración

- Una bolsa de crioprecipitado hecha a partir de 1 unidad de PFC (200-250 mL) puede contener 70-80 unidades de FVIII en un volumen de 30-40 mL.

5.6 | Otras opciones farmacológicas

- Además de los CFC, otros agentes pueden ser de gran valor en una proporción importante de casos; entre estos se cuentan los siguientes:
  - desmopresina (DDAVP);
  - ácido tranexámico; y
  - ácido épsilon aminocaproico (AEAC).
- Véanse también el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*, y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos*.

Desmopresina (DDAVP)

- La desmopresina (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, también conocida como DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que incrementa las concentraciones plasmáticas de FVIII y FVW.[48]
- La DDAVP puede ser el tratamiento preferido para pacientes con hemofilia A leve o moderada cuando el FVIII puede elevarse a un nivel terapéutico adecuado, porque evita el costo y los posibles peligros del uso de CFC, entre ellos el riesgo de aparición de inhibidores del FVIII.[48-51]
- La DDAVP no afecta los niveles de FIX y no es útil para el tratamiento de la hemofilia B.
- Hay diferencias considerables en la respuesta individual de los pacientes a la DDAVP. La respuesta a la DDAVP intranasal es más variable y, por ende, menos pronosticable.[48, 49]
- La DDAVP es particularmente útil en el tratamiento y prevención de hemorragias en portadoras de la hemofilia A.[52]
- El uso de la DDAVP durante el embarazo no está autorizado, pero se ha utilizado con precaución en portadoras embarazadas durante el parto y el alumbramiento. Su uso debería evitarse en caso de preeclampsia y eclampsia debido a los ya elevados niveles de FVW.[53, 54] (Véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Portadoras*.)
- La decisión de usar DDAVP debe basarse tanto en la actividad inicial del FVIII del paciente, como en el incremento logrado, y en la duración del tratamiento requerido.

Dosificación/administración

- Si bien la DDAVP puede administrarse por vía subcutánea, se administra principalmente por vía intravenosa o como aerosol nasal. Es importante elegir la preparación adecuada de DDAVP porque algunas preparaciones con dosis bajas se utilizan con otros fines médicos.

- Las preparaciones adecuadas abarcan las siguientes:
  - 4 µg/mL para uso intravenoso;
  - 15 µg/mL para uso intravenoso y subcutáneo;
  - 150 µg por dosis medida como aerosol nasal.
- Es de esperarse que una sola dosis de 0.3 µg/kg de peso corporal, ya sea por vía intravenosa o subcutánea, incremente la concentración de FVIII de 3 a 6 veces.[48, 55]
- Para uso intravenoso, la DDAVP generalmente se diluye en por lo menos 50-100 mL de suero fisiológico y se administra mediante infusión lenta durante 20-30 minutos.
- La respuesta máxima se observa aproximadamente 60 minutos después de la administración intravenosa o subcutánea.
- A los niños generalmente no debería administrarse DDAVP más de una vez por día; en adultos bajo estrecha supervisión podría considerarse una dosis dos veces al día. Con dosis subsecuentes, la respuesta terapéutica se reduce (taquifilaxia) y el riesgo de complicaciones se incrementa; por ende, en general, la DDAVP no debería usarse durante más de 3 días consecutivos.
- Pudieran necesitarse CFC cuando se requieren concentraciones de factor más elevadas durante un periodo prolongado.[56]
- La infusión rápida de la DDAVP puede generar taquicardia, enrojecimiento, temblor, y molestia abdominal.
- Una sola dosis medida de 1.5 mg/mL de DDAVP en aerosol intranasal en cada fosa nasal es adecuada para un adulto. Para pacientes con un peso corporal menor a 40 kg, una sola dosis en una fosa nasal es suficiente.[57, 58]
- Algunos pacientes podrían encontrar la preparación intranasal de DDAVP difícil de usar, y podría resultar menos eficaz que la DDAVP administrada por vía subcutánea.
- Debido a que la DDAVP es un agente antidiurético, pueden presentarse retención de agua, hiponatremia, e incluso convulsiones en pacientes que reciben grandes cantidades de líquidos hipotónicos intravenosos u orales, por lo que se requiere la restricción de líquidos durante el tratamiento con DDAVP.[59] Esto es particularmente importante en el contexto del tratamiento en el hogar de episodios hemorrágicos menores y el tratamiento perioperatorio, cuando se utilizan grandes cantidades de infusiones; debería instruirse a pacientes/cuidadores para que restrinjan los líquidos después del uso de DDAVP.[59]
- La DDAVP debería utilizarse con precaución en niños pequeños, y está contraindicada en niños menores de 2 años. En el caso de pacientes pediátricos hospitalizados (es decir, pacientes en posoperatorio), deberían evitarse los líquidos hipotónicos intravenosos, y el consumo total de líquidos debería reducirse al 75% de los requisitos de mantenimiento durante las 24 horas siguientes al uso de DDAVP.[59] Deberían medirse la osmolalidad plasmática y los niveles de sodio antes y después del uso de DDAVP en niños pequeños, particularmente si se utiliza más de una dosis en un periodo de 24 horas.[48, 59-61]
- La hiponatremia es poco común en la mayoría de los adultos que recibe tratamiento con DDAVP. No obstante, es común observar hipotensión tanto en niños como en adultos, y los niños menores de 2 años corren un mayor riesgo de convulsiones secundarias a edema cerebral causado por retención de agua/hiponatremia.[61, 62] Otros efectos secundarios de la DDAVP son dolor de cabeza, enrojecimiento, cansancio y taquicardia. Dado el efecto vasoactivo de la DDAVP, debería tenerse precaución si se utiliza en pacientes con hipertensión que no está completamente controlada con terapia. Estos efectos secundarios pueden presentarse con mayor frecuencia después de la administración intravenosa.[63, 64]
- Se han reportado casos de trombosis (incluyendo infarto al miocardio) después de la infusión de DDAVP. Debería usarse con precaución en pacientes con historial o riesgo de enfermedad cardiovascular.[55]

RECOMENDACIÓN 5.6.1:

- **Para pacientes con hemofilia A leve o moderada y para portadoras de la hemofilia A, la FMH recomienda considerar a la desmopresina (DDAVP) como una opción de tratamiento.**
- **Observación: La FMH recomienda hacer una prueba con la DDAVP antes de su uso terapéutico, a fin de valorar la respuesta individual del FVIII. La decisión de utilizar DDAVP debe basarse en la actividad inicial del FVIII, el incremento logrado, y la duración del tratamiento requerido.**
- **Observación: En general, los eventos adversos más comúnmente observados son taquicardia, enrojecimiento, temblor, molestia abdominal y dolor de cabeza, particularmente durante una infusión rápida, y la mayoría son leves y transitorios. No obstante, también podrían presentarse hipotensión y/o hiponatremia grave.**
- **Observación: Para mujeres embarazadas durante el parto y el alumbramiento, la FMH recomienda precaución en el uso de la DDAVP, y esta debería evitarse en casos de preeclampsia y eclampsia.**
- **Observación: Después de más de 3 días consecutivos de dosificación, la respuesta terapéutica podría disminuir (taquifilaxia) y el riesgo de complicaciones se incrementa; por ende, podrían necesitarse concentrados de factor**

de coagulación cuando se requieren concentraciones de factor elevadas durante un periodo prolongado. BC

RECOMENDACIÓN 5.6.2:

- **Para adultos, la FMH recomienda que no se utilice DDAVP durante más de 3 días consecutivos y esto exclusivamente bajo estrecha supervisión. Si se administrara DDAVP dos veces en un solo día, las dosis subsecuentes deberían limitarse a una por día.**
- **Observación: En general, los eventos adversos más comúnmente observados son taquicardia, enrojecimiento, temblor, molestia abdominal y dolor de cabeza, particularmente durante una infusión rápida. No obstante, también podrían presentarse hipotensión y/o hiponatremia grave.**
- **Observación: Después de más de 3 días consecutivos de dosificación, la respuesta terapéutica podría disminuir (taquifilaxia) y el riesgo de complicaciones se incrementa; por ende, podrían necesitarse concentrados de factor de coagulación cuando se requieren concentraciones de factor elevadas durante un periodo prolongado. BC**

RECOMENDACIÓN 5.6.3:

- **Para niños, la FMH recomienda no usar más de 1 dosis de DDAVP por día, durante no más de 3 días consecutivos.**
- **Observación: En general, los eventos adversos más comúnmente observados son taquicardia, enrojecimiento, temblor, molestia abdominal y dolor de cabeza, particularmente durante una infusión rápida. No obstante, también podrían presentarse hipotensión y/o hiponatremia grave.**
- **Observación: Después de más de 3 días consecutivos de dosificación, la respuesta terapéutica podría disminuir (taquifilaxia) y el riesgo de complicaciones se incrementa; por ende, podrían necesitarse concentrados de factor de coagulación cuando se requieren concentraciones de factor elevadas durante un periodo prolongado. BC**

RECOMENDACIÓN 5.6.4:

- **Para niños menores de 2 años, la FMH alerta que la DDAVP está contraindicada debido a un mayor riesgo de convulsiones, a consecuencia de la retención de agua e hiponatremia. BC**

RECOMENDACIÓN 5.6.5:

- **Para pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular o trombosis, la FMH recomienda que la DDAVP debería utilizarse con precaución debido al riesgo de tromboembolismo e infarto al miocardio. BC**

Ácido tranexámico

- El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que inhibe de manera competitiva la activación del plasminógeno en plasmina. Promueve la estabilidad del coágulo y es útil como terapia complementaria para algunos tipos de hemorragias hemofílicas.[65]
- El tratamiento con ácido tranexámico solamente no es útil para la prevención de hemartrosis en la hemofilia.[65]
- El ácido tranexámico es útil para el tratamiento de hemorragias superficiales en tejidos blandos y mucosas (ej. hemorragia oral, epistaxis y menorragia).[66-68]
- El ácido tranexámico es particularmente útil en caso de cirugías dentales y puede usarse para controlar hemorragias orales relacionadas con la erupción o la pérdida de dientes.[67, 69]
- Véanse también el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, y el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*.

Dosificación/administración

- El ácido tranexámico generalmente se administra como tabletas orales (25 mg/kg/dosis), 3-4 veces al día. También puede administrarse por infusión intravenosa (10 mg/kg/dosis) 2-3 veces al día. También está disponible como enjuague bucal.
- Molestias gastrointestinales (náusea, vómito o diarrea) podrían presentarse raramente como efecto secundario del ácido tranexámico, pero estos síntomas generalmente se resuelven si se disminuye la dosis. Cuando se administra por vía intravenosa, el ácido tranexámico debe infundirse lentamente, ya que una inyección rápida podría resultar en mareo e hipotensión.
- También se encuentra disponible una formulación en jarabe de ácido tranexámico para uso pediátrico. Si esta no estuviera disponible puede triturarse una tableta y disolverse en agua limpia para su uso tópico en lesiones hemorrágicas de las mucosas.
- El ácido tranexámico generalmente se receta durante 7 días después de extracciones dentales, a fin de prevenir hemorragias posoperatorias.
- El ácido tranexámico se excreta por los riñones, por lo que la dosis debe reducirse si hubiera insuficiencia renal, a fin de evitar su acumulación tóxica.
- El ácido tranexámico está contraindicado para el tratamiento de hematuria, ya que su uso podría impedir la disolución de coágulos en el uréter, generando una uropatía obstructiva grave y una posible pérdida permanente de la función renal.
- El ácido tranexámico también está contraindicado en casos de cirugía torácica, en los que podría dar lugar a la aparición de hematomas insolubles.

- El ácido tranexámico puede administrarse solo o junto con dosis habituales de CFC, inclusive agentes de desvío, tales como CCPa y rFVIIa.[70-72]
- El ácido tranexámico está contraindicado en pacientes con hemofilia B que reciben CCP, ya que incrementa el riesgo de tromboembolismo.[73]

RECOMENDACIÓN 5.6.6:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda que los agentes antifibrinolíticos constituyen una valiosa alternativa para usarse solos o como terapia complementaria, particularmente para el control de hemorragias mucocutáneas (ej. epistaxis, hemorragias orales y gastrointestinales, y menorragia), y en casos de cirugía dental y erupción o pérdida de dientes.**
- **Observación: Los antifibrinolíticos pueden utilizarse con dosis habituales de concentrados de factor de coagulación, incluso agentes de desvío. No obstante, no deberían usarse con concentrados de complejo protrombínico debido a un mayor riesgo de tromboembolismo. BC**

RECOMENDACIÓN 5.6.7:

- **Para pacientes con hematuria, la FMH no recomienda el uso de antifibrinolíticos, los cuales están contraindicados en estos pacientes debido a un mayor riesgo de uropatía obstructiva. BC**

RECOMENDACIÓN 5.6.8:

- **Para pacientes con insuficiencia renal, la FMH recomienda reducir la dosis de antifibrinolíticos y un monitoreo estrecho. BC**

Ácido épsilon aminocaproico

- El ácido épsilon aminocaproico (AEAC) es similar al ácido tranexámico, pero su uso está menos extendido debido a que tiene una vida media plasmática más corta, menor potencia y mayor toxicidad.[65]
- Véanse también el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*, y el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*.

Dosificación/administración

- En adultos, el AEAC generalmente se administra por vía oral (100 mg/kg/dosis, hasta una dosis máxima de 2 g/dosis) o intravenosa (100 mg/kg/dosis, hasta una dosis máxima de 4 g/dosis), cada 4-6 horas, hasta un máximo de 24 g/día.
- También se encuentra disponible una formulación de AEAC en jarabe, de 250 mg/mL.
- Las molestias gastrointestinales son una complicación común con el uso de AEAC; la reducción de la dosis a menudo alivia este efecto secundario.
- La miopatía es una reacción adversa poco común, específicamente reportada en relación con la terapia con AEAC (pero no con ácido tranexámico), y generalmente se presenta después de la administración de dosis elevadas durante varias semanas.
- La miopatía relacionada con el uso de AEAC a menudo es dolorosa y está relacionada con concentraciones elevadas de creatina cinasa, e incluso mioglobinuria. Es de esperarse una completa resolución una vez que se suspende el tratamiento con AEAC.

5.7 | Terapias sin factor de reemplazo

- Durante las pasadas cinco décadas, el objetivo de las terapias para la hemofilia ha sido reemplazar la proteína de factor de coagulación faltante. Sin embargo, la tecnología recombinante, en combinación con una comprensión básica mejorada de la bioquímica de la coagulación, está modificando el paradigma del tratamiento en la actualidad.

Fundamento y mecanismos de acción

- Se han desarrollado nuevos productos terapéuticos innovadores e incipientes, con vías de administración alternas (ej. subcutánea), objetivos que superan las limitaciones de la actual terapia de reemplazo del factor de coagulación (es decir, administración intravenosa, vida media corta, riesgo de formación de inhibidores), y perfiles PK marcadamente mejorados, con una muy baja carga de administración (ej. dosificación hasta una vez al mes), lo cual podría incrementar la observancia del tratamiento.

Terapia sustitutiva

- La terapia sustitutiva difiere de la terapia de reemplazo de factor en que se basa en el uso de un agente hemostático alterno para sustituir al factor de coagulación. El mimético del factor, emicizumab, es la primera y la única terapia de sustitución aprobada al momento de la publicación de estas guías.
- El emicizumab es un anticuerpo quimérico biespecífico, dirigido contra la enzima FIXa y el zimógeno FX, que imita la función cofactor del FVIII en pacientes con hemofilia A, con o sin inhibidores. El emicizumab se une al FIX, FIXa, FX y FXa; no obstante, es su afinidad al FIXa y al FX la que promueve la activación del FX catalizada por el FIXa, y la formación de tenasa.[74, 75]

- Las ventajas clave del emicizumab son vía de administración subcutánea, vida media larga, alta eficacia en la prevención de hemorragias y reducción de la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con o sin inhibidores del FVIII.
- Dado que el emicizumab difiere bioquímicamente del FVIII, todavía hay muchas preguntas respecto a su impacto a largo plazo en la patología articular y la inmunogenicidad en pacientes sin inhibidores.
- El emicizumab no está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos. Es necesaria la precaución al administrar tratamiento para episodios hemorrágicos entre dosis de tratamiento cuando los pacientes reciben emicizumab, ya que varios de ellos han presentado ya sea tromboembolismo venoso o microangiopatía trombótica con la administración concomitante de CCPa.[76] Consulte al centro de tratamiento de hemofilia y las guías sobre manejo de riesgos.

RECOMENDACIÓN 5.7.1:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores, la FMH recomienda el uso de emicizumab para la profilaxis periódica.**
- **Observación: Para pacientes con hemofilia A sin inhibidores, la FMH recomienda que puede usarse emicizumab para la profilaxis periódica.** BC

Agentes hemostáticos reequilibradores

- El sistema hemostático regula el equilibrio entre procoagulantes (ej. factores de coagulación) y anticoagulantes naturales [ej. antitrombina, inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), y proteína C activada]. Los trastornos de la coagulación surgen a partir de una deficiencia en los procoagulantes, mientras que las deficiencias de anticoagulantes naturales están relacionadas con un mayor riesgo trombótico.
- La hemofilia generalmente ha recibido tratamiento mediante el reemplazo de la proteína procoagulante faltante o mediante agentes de desvío (es decir, en presencia de inhibidores). Sin embargo, la inhibición de los anticoagulantes naturales también puede restaurar la hemostasia. Esto se ha observado de manera natural cuando factores de riesgo trombofílicos coheredados pueden moderar el fenotipo clínico de la hemofilia A grave. Además, la generación de trombina se incrementa cuando la hemofilia se cohereda con algunas formas de trombofilia (ej. deficiencia de proteína C).
- El fitusirán es una terapia de ARN de interferencia específicamente dirigida al ARN mensajero de la antitrombina para suprimir la producción de antitrombina en el hígado.[77] Esta terapia tiene la ventaja de la administración subcutánea; acción de duración prolongada; y, debido a su mecanismo de acción, podría usarse en pacientes con hemofilia tanto A como B, con o sin inhibidores.
- Para la prevención de hemorragias, la supresión de la antitrombina en un 75% es lo más eficaz. Las hemorragias entre dosis pueden recibir tratamiento con terapia de reemplazo de FVIII/FIX o con agentes de desvío, pero deben utilizarse dosis menores a fin de reducir al mínimo el riesgo de una excesiva actividad procoagulante.
- Los anticuerpos anti-IVFT representan otra modalidad en ensayos clínicos. Actualmente se encuentran en desarrollo diversos anticuerpos anti-IVFT, todos los cuales se unen al dominio K2 o tanto al dominio K1 como K2 del IVFT, rescatando así de la inhibición al FXa y al FVIIa.[78] Estas terapias también pueden administrarse por vía subcutánea y restauran la hemostasia en pacientes con hemofilia tanto A como B, con o sin inhibidores, pero la duración de su acción está limitada por la disposición del fármaco mediada por el blanco terapéutico. El uso de fitusirán requiere un estrecho monitoreo a fin de reducir al mínimo el riesgo de trombosis. Hay dos programas clínicos anti-IVFT en curso, mientras que en otros dos se han presentado pruebas de complicaciones trombóticas. Uno de ellos se ha detenido y el otro se ha suspendido debido a estos sucesos adversos.
- Véanse también el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia,* el *Capítulo 6: Profilaxis en la hemofilia,* el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación,* y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos*.

Referencias

1. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al. Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol*. 2017;96(8):1253-1270.
2. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*, 3rd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf. Accessed September 25, 2019.
3. World Federation of Hemophilia. *Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. World Federation of Hemophilia website. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2020. https://www1. wfh.org/custom/CFC/index.html. Accessed September 25, 2019.
4. 6 factor VIII concentrates, factor VIII/von Willebrand factor concentrates, factor IX concentrates, activated prothrombin complex concentrates. *Transfus Med Hemother*. 2009;36(6):409-418.
5. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012;18(3):e164-e172.

6. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3):494-499.
7. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013;98(5):667-674.
8. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007;370(9585):439-448.
9. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15(1):201.
10. Klamroth R, Groner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2014;54(5):1406-1417.
11. Farrugia A, Liumbruno GM, Candura F, Profili S, Cassar J. Factors affecting the quality, safety and marketing approval of clotting factor concentrates for haemophilia. *Blood Transfus*. 2018;16(6):525-534.
12. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(11):815-832.
13. Tiede A, Cid AR, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2020;120(2):277-288.
14. Hemophilia of Georgia. *Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease*. Hemophilia of Georgia website. Sandy Springs, GA: Hemophilia of Georgia. https://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2. Accessed September 25, 2019.
15. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(12):2461-2465.
16. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(3):676-685.
17. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1992;82(4):729-734.
18. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
19. von Auer C, Oldenburg J, von Depka M, et al. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:498-505.
20. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 2012;18(5):753-759.
21. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation products in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*, 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2014:204-212.
22. Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(12):2044-2048.
23. Ragni MV. New and emerging agents for the treatment of hemophilia: focus on extended half-life recombinant clotting proteins. *Drugs*. 2015;75(14):1587-1600.
24. Curtis R, Baker J, Riske B, et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: demographics, comorbidities, and health status. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S11-S16.
25. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-2044.
26. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(7):493-508.
27. Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety. *Drug Saf*. 2015;38(5):455-479.
28. Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, et al. The mystery of antibodies against polyethylene glycol (PEG)—what do we know? *Pharm Res*. 2016;33(9):2239-2249.
29. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
30. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1023-1030.
31. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood*. 2019;133(22):2445-2451.
32. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII—a critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018;24(3):348-358.
33. Ragni MV, Croteau SE, Morfini M, et al. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1437-1441.
34. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
35. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):48-52; discussion.
36. Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(12):345-352.
37. NovoSeven® RT (coagulation factor VIIa, recombinant) lyophilized powder for solution, for intravenous use [U.S. prescribing information]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Revised 01/2019.
38. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, et al. Global post-authorization safety surveillance study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):551-556.
39. FEIBA (anti-inhibitor coagulant complex) for intravenous use, lyophilized powder for solution [U.S. prescribing information]. Lexington, MA: Baxalta US; Revised 02/2020.
40. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al. Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic therapy. *Haemophilia*. 2016;22(4):615-624.
41. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):507-512.
42. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals*. 1998;26(2):85-88.
43. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;179-186.
44. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and FVIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*. 1994;32:408-414.
45. Chin S, Williams B, Gottlieb P, et al. Virucidal short wave-length ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood*. 1995;86(11):4331-4336.
46. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(Suppl 1):S69-S73.
47. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med*. 2010;20(1):48-61.
48. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515-2521.
49. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005;11(5):504-509.

50. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422-1429.
51. Loomans JI, Kruip M, Carcao M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018;103(3):550-557.
52. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia*. 2001;7(3):258-266.
53. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*. 2005;105(8):3382.
54. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: the use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia*. 2012;18(1):25-33.
55. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 1):15-20.
56. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol*. 1992;82(1):87-93.
57. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007;13(5):548-551.
58. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):563-568.
59. Ozgonenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J*. 2007;83(977):159-163.
60. Sica DA, Gehr TW. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Saf*. 2006;29(7):553-556.
61. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(6):330-332.
62. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol*. 1989;31(3):199-202.
63. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(1):39-45.
64. 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;20(2):158-167.
65. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-253.
66. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-444.
67. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):270-275.
68. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol*. 2009;145(2):212-220.
69. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(7):615-619.
70. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2408-2414.
71. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(3):369-375.
72. Holmstrom M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A—a two-centre experience. *Haemophilia*. 2012;18(4):544-549.
73. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 2):10-16.
74. Franchini M, Marano G, Pati I, et al. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus*. 2019;17(3):223-228.
75. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
76. European Medicines Agency. European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab). Updated April 12, 2019. http://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.
77. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
78. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de *Información de apoyo.*

6 PROFILAXIS EN LA HEMOFILIA

Manuel Carcao[1] | H. Marijke van den Berg[2] | Emna Gouider[3] | Kate Khair[4] | Manuel A. Baarslag[5] | Lisa Bagley[6] | Francisco de Paula Careta[7] | Rolf C. R. Ljung[8] | Margaret V. Ragni[9] | Elena Santagostino[10] | Glenn F. Pierce[11] | Alok Srivastava[12]

[1]Departamento de Pediatría, Universidad de Toronto, División de Hematología/Oncología, Hospital para Niños Enfermos, Toronto, Ontario, Canadá
[2]PedNet Fundación de Investigación de la Hemofilia, Baarn, Países Bajos
[3]Escuela de Medicina, Universidad de Túnez El Manar, Centro de Hemofilia, Hospital Aziza Othmana, Túnez, Túnez
[4]Centro de Investigación de Resultados y Experiencias en Salud Infantil, Unidad de Investigación de Enfermedades y Discapacidad (ORCHID) y Hospital Infantil de la Calle Great Ormond, Londres, Reino Unido
[5]Bemmel, Países Bajos
[6]Londres, Reino Unido
[7]Departamento de Farmacia y Nutrición, Universidad Federal de Espírito Santo Campus Alegre, Espíritu Santo, Brasil
[8]Departamento de Ciencias Clínicas – Pediatría, Universidad de Lund, Lund, Suecia
[9]División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania, EE. UU.
[10]Centro de Hemofilia y Trombosis Ángelo Bianchi Bonomi, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia, y Sobi, Basilea, Suiza
[11]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[12]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Este capítulo aborda la profilaxis para personas con hemofilia, en ausencia de inhibidores de los factores VIII o IX. La profilaxis para pacientes con inhibidores se cubre en el Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación.

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

6.1 | Introducción

- La profilaxis en la hemofilia consiste en la administración periódica de productos terapéuticos cuyo objetivo es mantener la hemostasia a fin de evitar hemorragias, particularmente hemorragias articulares, que darían lugar a artropatía y discapacidad. La profilaxis debería permitir a las personas con hemofilia llevar vidas saludables y activas, inclusive su participación en la mayoría de las actividades físicas y sociales (en el hogar, la escuela, el trabajo y la comunidad), de manera similar a la población no hemofílica.
- La profilaxis con concentrados de factor de coagulación (CFC) se conoce como terapia de reemplazo periódica; contrasta con la terapia de reemplazo episódica (también conocida como terapia a demanda), la cual se define como la administración de CFC solo en caso de una hemorragia.[1] La terapia episódica, independientemente de las dosis utilizadas, si bien es indispensable para reducir el dolor y el impacto debilitante de hemorragias individuales, no modifica el perfil hemorrágico de manera importante y, por ende, no cambia el historial natural de la hemofilia que genera daño musculoesquelético y otras complicaciones causadas por las hemorragias.
- Por tanto, siempre se recomienda el uso de la profilaxis por sobre la terapia episódica. En países con restricciones en la atención médica y para pacientes con acceso limitado a CFC pueden utilizarse regímenes profilácticos menos intensos. (Véase la sección *6.9 Economía sanitaria de la profilaxis*.) Aun así, lo ideal en todos los países es que los pacientes no presenten ninguna hemorragia (es decir, lograr "cero" sangrados).
- Con el advenimiento de terapias innovadoras sin factor de reemplazo, las cuales pueden administrarse por vía subcutánea en la mayoría de los casos, la profilaxis se está redefiniendo como la administración periódica (por vía intravenosa, subcutánea o de otro tipo) de (un) agente(s) hemostático(s) para mejorar la hemostasia y prevenir de manera eficaz las hemorragias en personas con hemofilia.[2, 3]

RECOMENDACIÓN 6.1.1:

- **Para pacientes con hemofilia A o B con un fenotipo grave (nótese que esto puede incluir a pacientes con hemofilia moderada con un fenotipo grave), la FMH recomienda enfáticamente que tales pacientes reciban profilaxis suficiente para prevenir hemorragias en todo momento, pero que la profilaxis debería individualizarse, tomando en cuenta fenotipo hemorrágico del paciente, estado articular, farmacocinética personal, y autoevaluación y preferencias del paciente.**
- **Observación: La profilaxis individualizada implica que, si los pacientes continúan presentando hemorragias, el régimen profiláctico debería incrementarse paulatinamente (en dosis/frecuencia o ambas) a fin de prevenir las hemorragias.**
- **Observación: En países con restricciones de atención médica importantes, la FMH sigue abogando por el uso de la profilaxis por sobre la terapia episódica, pero reconoce que puede usarse un régimen profiláctico menos intensivo. BC**

- Véanse las secciones *6.9 Economía sanitaria de la profilaxis*, y *6.10 Profilaxis con dosis bajas para pacientes con acceso limitado a CFC*.

Terapia de reemplazo de factor de vida media estándar

- La profilaxis se ha definido convencionalmente como la infusión intravenosa (IV) periódica del factor VIII (FVIII) de coagulación faltante en personas con hemofilia A, y del factor IX (FIX) de coagulación en personas con hemofilia B, los cuales se administran para incrementar las concentraciones de FVIII/FIX con el propósito de prevenir hemorragias.[1] El foco de esta definición convencional de profilaxis se centra en la prevención de hemorragias articulares y el mantenimiento de la salud musculoesquelética.
- El objetivo de la profilaxis ha sido convertir a una persona con hemofilia grave (concentración basal de FVIII/FIX <1 UI/dL [1%]) a un fenotipo hemorrágico típico de la hemofilia moderada o leve, manteniendo concentraciones de factor superiores a 1 UI/dL (1%) en todo momento.[4]
- Esto se basaba en la observación de que personas con hemofilia moderada rara vez presentaban hemorragias espontáneas y tenían una mucho mejor preservación de la función articular.
- No obstante, ha habido un reconocimiento cada vez mayor y pruebas científicas que demuestran que concentraciones mínimas de factor de 1-3 UI/dL (1%-3%) son insuficientes para la prevención total de hemorragias en todas las personas con hemofilia y generan hemorragias clínicas y subclínicas ocasionales, las cuales resultan en la progresión gradual de la enfermedad articular a lo largo de la vida.[5]
- En general, entre mayores sean las concentraciones de factor en todo momento, menores serán las hemorragias. Por cada incremento de 1% en las concentraciones basales de factor (en personas con hemofilia que no reciben profilaxis) hay una disminución en la frecuencia de las hemorragias, y cuando las concentraciones basales de FVIII:C se encuentran por arriba de 15 UI/dL (15%), las hemorragias espontáneas son poco comunes.[6-8] Se cree que lo mismo aplica para las concentraciones de FIX:C, si bien esto ha sido menos estudiado. De manera similar, se ha demostrado que a mayor tiempo con concentraciones de FVIII inferiores a 1 UI/dL (1%), mayor será la tasa de hemorragias entre dosis de tratamiento durante la profilaxis.[6]

Terapia de reemplazo de factor de vida media prolongada

- El uso de CFC de vida media prolongada (VMP) encaja con la definición de profilaxis con factor convencional, pero permite una profilaxis más ambiciosa que simplemente convertir el fenotipo de una persona de grave a moderado.
- Este es el caso particular de algunos productos de FIX de VMP que permiten a los pacientes alcanzar concentraciones de FIX en rangos no hemofílicos [>40 UI/dL (40%)] durante una parte sustancial del tiempo, y concentraciones en el rango de hemofilia leve [5-40 UI/dL (5%-40%)] justo antes del momento de la siguiente infusión.[9]
- Si bien la profilaxis con CFC ha sido el pilar del tratamiento de la hemofilia durante muchas décadas, el panorama del tratamiento está cambiando con el desarrollo de nuevos tipos de terapias.

Terapia sin factor de reemplazo

- La terapia sin factor de reemplazo difiere de la terapia de reemplazo con factor de coagulación en que proporciona hemostasia mediante un mecanismo diferente al reemplazo del FVIII/FIX. La primera y, al momento de la publicación de estas guías, la única terapia sin factor de reemplazo autorizada para el tratamiento de la hemofilia A es el emicizumab.[10] El emicizumab imita la actividad cofactor del FVIII. Se administra por vía subcutánea una vez a la semana, y en algunos casos puede administrarse con tan poca frecuencia como una vez cada 2 ó 4 semanas.[11] (Véase la sección *6.5 Profilaxis con terapia sin factor de reemplazo*.)

CUADRO 6-1 Profilaxis convencional con factor para las hemofilias A y B, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis[1]

Profilaxis primaria	• Profilaxis continua periódica iniciada en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada mediante examen físico y/o estudios de imágenes, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y de los 3 años.
Profilaxis secundaria	• Profilaxis continua periódica iniciada después de 2 o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de enfermedad articular; generalmente a los 3 años o después.
Profilaxis terciaria	• Profilaxis continua periódica iniciada después de la aparición de enfermedad articular documentada. La profilaxis terciaria generalmente se refiere a la profilaxis iniciada en la edad adulta.

CUADRO 6-2 Profilaxis convencional con factor de vida media estándar, definida según su intensidad

Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B
Profilaxis con dosis altas[4]	25-40 UI FVIII/kg cada 2 días (>4000 UI/kg por año)	40-60 UI FIX/kg dos veces por semana (>4000 UI/kg por año)
Profilaxis con dosis intermedias	15-25 UI FVIII/kg 3 días por semana (1500-4000 UI/kg por año)	20-40 UI FIX/kg dos veces por semana (2000-4000 UI/kg por año)
Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, conforme sea necesario)[a]	10-15 UI FVIII/kg 2-3 días por semana (1000-1500 UI/kg por año)	10-15 UI FIX/kg 2 días por semana (1000-1500 UI/kg por año)

Abreviaciones: FIX, factor IX; FVIII, factor VIII; kg, kilogramo; UI, unidades internacionales.

[a]Solo debería tomarse como el punto de inicio de la terapia de reemplazo para su personalización, conforme sea posible, a fin de prevenir hemorragias

Definiciones y conceptos básicos en la profilaxis con CFC

- La profilaxis se ha caracterizado según el momento en el que se inicia y según su intensidad. Estas definiciones se aplican a la hemofilia tanto A como B. (Véanse los cuadros 6-1 y 6-2.)

Inicio de la profilaxis: Momento oportuno y método

- La edad al inicio de la profilaxis ha sido un sólido factor pronóstico de los resultados clínicos a largo plazo.
- Las personas con hemofilia que iniciaron la profilaxis de manera precoz (es decir, profilaxis primaria o secundaria) han mostrado los mejores resultados a largo plazo.[12] (Véase el *Cuadro 6-1* para las definiciones de profilaxis.) Además, el inicio precoz de la profilaxis también reduce el riesgo y la incidencia de hemorragia intracraneal (HIC), que son elevados en niños muy pequeños.[13]
- Estudios de cohorte a largo plazo han demostrado que un pequeño número de hemorragias articulares ocurridas en fases tempranas de la vida, antes del inicio de la profilaxis, puede, en última instancia (en algunos pacientes), dar lugar a artropatía hemofílica.[14-16]
- Por ende, la profilaxis periódica iniciada a una edad temprana y administrada en dosis adecuadas debería considerarse la norma terapéutica para el tratamiento de la hemofilia hasta que esté disponible una terapia alterna de largo plazo, como por ejemplo la terapia génica.
- Ha habido varios métodos sobre cómo iniciar la profilaxis convencional con terapia de reemplazo de factor por vía IV. Las dos principales maneras (profilaxis con dosis altas y profilaxis con dosis bajas que pueden incrementarse paulatinamente) se diferencian principalmente en la frecuencia de administración de los CFC y no tanto en las dosis usadas.[17]
- La profilaxis cuya frecuencia puede incrementarse paulatinamente, la cual empieza con una profilaxis menos intensa (ej.: infusiones una vez a la semana), seguida de un incremento en la frecuencia, ha permitido a niños pequeños y sus familiares adaptarse gradualmente a la carga de la profilaxis (ej.: infusión venosa periférica).[18, 19] Los niños pequeños que inician profilaxis con dosis bajas

que se incrementan paulatinamente necesitan recibir un seguimiento estrecho, y debería considerarse seriamente el rápido incremento paulatino de la profilaxis (ya sea para todos los pacientes o dependiendo de sus síntomas hemorrágicos) a fin de prevenir hemorragias y la morbilidad resultante.

- Empezar con una profilaxis menos intensa y después incrementarla paulatinamente podría mejorar la aceptación, por parte de la familia, del inicio precoz de la profilaxis, y podría mejorar la observancia de esta. Este método también parece resultar en una menor necesidad de colocación de dispositivos de acceso venoso central (DAVC). Sin embargo, los pacientes que reciben una profilaxis menos intensa corren mayores riesgos de hemorragia hasta que la profilaxis se incremente paulatinamente.[20, 21]
- Para personas con hemofilia A, iniciar con pequeñas dosis de CFC de FVIII puede tener la ventaja adicional (no comprobada) de reducir la aparición de inhibidores, ya que dosis grandes y frecuentes de FVIII en una etapa temprana se han relacionado con un incremento en la tasa de aparición de inhibidores.[22]
- No obstante, las personas con hemofilia grave/moderada que en la niñez temprana hayan tenido una hemorragia del tipo que pone en peligro la vida no deberían recibir profilaxis con dosis que se incrementan paulatinamente, sino empezar inmediatamente la profilaxis con dosis altas.
- No hay diferencias importantes entre cómo empezar y cuándo empezar la profilaxis con CFC ya sea de vida media estándar (VME) o de vida media prolongada (VMP). En ambos casos, la profilaxis debería iniciarse de manera precoz, con un método de dosis altas/frecuencia alta, o con un método de dosis bajas seguido de incremento paulatino de la frecuencia.
- Con CFC de VMP, infusiones menos frecuentes (ej.: una vez a la semana) pueden ser suficientes en el caso de muchas personas, particularmente quienes padecen hemofilia B grave y reciben CFC de FIX de VMP. Como los CFC de VMP deben seguirse administrando por vía intravenosa, continúan siendo de difícil administración en niños pequeños sin un buen acceso venoso periférico.[17]
- El momento para iniciar la profilaxis con agentes sin factor de reemplazo no se ha estudiado bien. Dado que el emicizumab se administra por vía subcutánea, se mitigan los problemas del acceso venoso. Puede iniciarse en un momento similar al inicio de la profilaxis con CFC, o tal vez antes, aunque los datos todavía son muy limitados.[23] Es necesaria mayor investigación sobre el inicio del emicizumab en recién nacidos.[24]
- Véanse los cuadros 6-1 y 6-2, más arriba, y el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio – Pruebas de detección de inhibidores*.

RECOMENDACIÓN 6.1.2:

- **Para pacientes pediátricos con hemofilia A o B grave, la FMH recomienda el inicio precoz de la profilaxis con concentrados de factor de coagulación (FVIII/FIX de vida media estándar o prolongada) u otro(s) agente(s) hemostático(s) antes de la aparición de la enfermedad articular e, idealmente, antes de los 3 años, a fin de prevenir hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento, incluso hemartrosis que podrían generar enfermedad articular.** BC

RECOMENDACIÓN 6.1.3:

- **Para adolescentes y adultos con hemofilia que presentan signos de daño articular y que todavía no han iniciado la profilaxis, la FMH recomienda el inicio de la profilaxis terciaria a fin de reducir el número de hemartrosis, hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento, y disminuir la progresión de la artropatía hemofílica.** BC

Intensidad de la profilaxis

- Si bien generalmente la intensidad de la profilaxis se señala como de dosis alta, intermedia o baja, debería entenderse que la intensidad es una función tanto de la dosis como de la frecuencia, y que la dosis alta usualmente se refiere a una combinación tanto de dosis altas como de mayor frecuencia, mientras que la dosis baja se refiere a una combinación de dosis más bajas y menor frecuencia, aunque no siempre es así.
- Véanse las secciones *6.6 Regímenes profilácticos con factor fijos/no individualizados*, y *6.7 Regímenes profilácticos con factor individualizados*, más abajo.

6.2 | Ventajas de la profilaxis

Profilaxis con concentrados de factor de coagulación

- Todas las formas de profilaxis (de dosis alta/intermedia/baja con CFC o profilaxis con agentes sin factor de reemplazo, ej.: emicizumab) ofrecen mayores ventajas que la terapia episódica. La profilaxis convencional con dosis altas y dosis intermedias, iniciadas en una fase temprana de la vida, están relacionadas con más de 90% de reducción en tasas de hemorragias articulares; con tasas anualizadas de

hemorragias articulares (TAHA) por debajo de 3 por año; y con una importante reducción en el deterioro articular y la enfermedad articular degenerativa.[12, 25]
- La profilaxis también ofrece protección para otros tipos de hemorragias en la hemofilia, incluso prevención o reducción importante del riesgo de hemorragia intracraneal.[13]
- Las ventajas a largo plazo abarcan reducción del dolor musculoesquelético crónico, de limitaciones funcionales y discapacidad, de necesidad de cirugías ortopédicas, hospitalización, visitas a la sala de urgencias, y estancias hospitalarias reducidas, todo lo cual desemboca en una mayor participación (es decir, asistencia habitual) en actividades educativas, recreativas y profesionales, con una mejor calidad de vida.[26]
- Debido a estas ventajas, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), y muchas organizaciones de hemofilia nacionales e internacionales respaldan la profilaxis precoz como la norma terapéutica para niños con fenotipo grave de la hemofilia,[27] y recomiendan que la profilaxis continúe durante toda la vida. Asimismo, los adultos con fenotipo grave de la hemofilia también deberían iniciar la profilaxis (si es que todavía no la recibieran).[22]

Profilaxis con terapias sin factor de reemplazo

- En varios ensayos clínicos, la profilaxis con emicizumab ha demostrado una relación con menores tasas hemorrágicas [una tasa anualizada de hemorragias (TAH) de 1.5] y TAH más bajas que las reportadas por los pacientes cuando se encontraban recibiendo profilaxis con CFC.[2] Se requiere mayor investigación sobre los resultados a largo plazo con emicizumab. En la actualidad, los datos sobre el uso profiláctico de otras terapias sin factor de reemplazo son mucho más limitados.

RECOMENDACIÓN 6.2.1:

- **Para pacientes con fenotipo grave de hemofilia A o B, particularmente niños, la FMH recomienda la profilaxis periódica a largo plazo como la norma terapéutica para prevenir hemartrosis y otras hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento, para mantener la salud musculoesquelética, y para fomentar la calidad de vida. Cuando la profilaxis no sea posible, la terapia episódica es el tratamiento esencial para hemorragias agudas, pero no evitará el daño articular a largo plazo.**
- **Observación: A largo plazo, la profilaxis periódica y precoz en niños reduce las hemartrosis y otras hemorragias, produce mejores resultados de salud y de salud articular, reduce el número de visitas y admisiones hospitalarias, y podría evitar la necesidad de intervenciones ortopédicas, incluso cirugías, en el futuro.** BC

6.3 Profilaxis con factor de vida media estándar

- Todos los CFC de VME (es decir, derivados de plasma y recombinantes) esencialmente tienen propiedades farmacocinéticas similares. La corta vida media de los CFC de VME da lugar a la necesidad de frecuentes venopunciones para la profilaxis (3-4 veces por semana para el FVIII, y 2-3 veces por semana para el FIX); esto, a menudo genera la necesidad de DAVC en niños pequeños, y una reducción en la observancia del tratamiento en niños mayores/adultos.[28]
- Con los CFC de VME es difícil lograr concentraciones mínimas de factor mucho más elevadas que 1 UI/dL (1%); para lograrlo se necesitarían infusiones muy frecuentes (posiblemente diarias) que muchos pacientes no podrían o no desearían recibir.
- En personas con hemofilia, las concentraciones de factor individuales están determinadas por los siguientes elementos:
  - el régimen profiláctico (dosis y frecuencia) que siguen las personas;
  - su manejo farmacocinético (PK) individual del factor (recuperación y vida media/depuración del factor); y
  - las características PK del CFC usado. (Véase el *Cuadro 6-3*.)

RECOMENDACIÓN 6.3.1:

- **Para pacientes con fenotipo grave de hemofilia A o B se recomienda la profilaxis con concentrados de factor de coagulación (de vida media ya sea estándar o prolongada) en dosis e intervalos de dosificación [dependientes de las propiedades farmacocinéticas (PK) del concentrado de factor de coagulación] que les permitan en todo momento tener suficiente factor circulante para prevenir hemartrosis y hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento, con base en sus necesidades y estilos de vida individuales, y preservar la función musculoesquelética.**
- **Observación: Anteriormente, una concentración de factor mínima de 1 UI/dL (1%) se consideraba una meta adecuada. Actualmente, reconociendo que con un nivel mínimo de 1% los pacientes siguen corriendo**

el riesgo de hemorragias, la mayoría de los médicos preferirían concentraciones mínimas objetivo más elevadas (>3%-5% o mayores). Estudios recientes muestran que tales concentraciones mínimas logran menos hemorragias. No obstante, el compromiso es que para lograr concentraciones mínimas mayores pueden requerirse dosis mayores o infusiones más frecuentes de concentrados de factor de coagulación. Por ende, esto debería personalizarse con base en las actividades, el estilo de vida y el manejo PK del factor de la persona. BC

Momento del día para la dosificación de CFC de VME

- El momento del día para administrar las dosis profilácticas es importante, particularmente en el caso de CFC convencionales con vidas medias más cortas (es decir, FVIII/FIX de VME). Debido a la corta vida media del CFC de VME, la profilaxis convencional da lugar a una curva sinusoidal de concentraciones máximas y mínimas de factor, correspondiente a los mementos en los que los pacientes pueden estar más activos de manera segura, y a los momentos en los que no pueden hacerlo.
- Dado que es más probable que las personas se encuentren activas durante el día, tiene sentido en la mayoría de los casos infundir el CFC de VME por la mañana, más que por la noche.

RECOMENDACIÓN 6.3.2:

- **Para pacientes que observan adecuadamente su régimen profiláctico, pero que aun así experimentan hemorragias entre dosis de tratamiento, la FMH recomienda incrementar paulatinamente la profilaxis, con medición de las concentraciones mínimas y, de ser necesario, intervenciones ortopédicas según sea adecuado.**
- **Observación: Cualquier paciente que no respondiera a la terapia de reemplazo de factor adecuada, después de haber respondido a esta anteriormente debería someterse a pruebas de detección de inhibidores antes de incrementar paulatinamente la terapia.** BC

6.4 Profilaxis con factor de vida media prolongada

- Las limitaciones de la profilaxis con CFC de VME llevaron al reciente desarrollo, introducción y uso cada vez más frecuente de CFC de VMP.

Vida media/depuración

- Los actuales CFC de FVIII de VMP muestran una ligera mejora (de 1.4 a 1.6 veces) en la vida media/depuración, en comparación con los CFC de FVIII de VME, sin diferencias importantes en las propiedades PK entre estos CFC de FVIII de VMP. [Cabe mencionar que hay un FVIII de

CUADRO 6-3 Variables que afectan los niveles de factor (para concentrados de factor tanto de VME como de VMP) en personas con hemofilia

Variables	Impactos en los niveles de factor
Más importantes	
Frecuencia de la dosis[a]	• Duplicar la frecuencia de las infusiones (sin modificar la dosis/infusión) proporciona, en promedio, 5 vidas medias de cobertura adicional.
Vida media/depuración[b]	• Duplicar la vida media proporciona, en promedio, 5 vidas medias de cobertura adicional.
Menos importantes	
Dosis	• Duplicar la dosis proporciona 1 vida media de cobertura adicional.
Recuperación	• Duplicar la dosis proporciona 1 vida media de cobertura adicional

Notas: Este cuadro es una adaptación de Carcao (2015).[29]

Abreviaciones: CFC, concentrado de factor de coagulación; VME, vida media estándar; VMP, vida media prolongada.

[a] Pequeñas dosis frecuentes de CFC generalmente son mucho más eficaces que grandes dosis poco frecuentes. La profilaxis diaria con CFC de VME sería el régimen profiláctico más eficaz, ya que permitiría el uso de dosis relativamente pequeñas de CFC, pero permitiría mantener altos niveles de factor. No obstante, la observancia de dicho régimen sería muy difícil, particularmente para pacientes más jóvenes..

[b] Entre las variables conocidas que inciden en la vida media/depuración del FVIII se cuentan el grupo sanguíneo (O en comparación con no O) y los niveles de factor Von Willebrand; se conoce menos sobre qué contribuye a las diferencias individuales en el manejo farmacocinético del FIX. En la mayoría de los casos, la recuperación del factor y las vidas medias se incrementan con la edad. Esto podría dar lugar a que pacientes mayores necesitaran una menor dosis por infusión para mantener niveles mínimos de factor similares.

VMP (BIVV001), que todavía se encuentra en ensayos clínicos, el cual muestra un incremento de 3 a 4 veces en la extensión de la vida media.] En contraste, los CFC de FIX de VMP muestran vidas medias muy mejoradas (de 3 a 5 veces más largas) en comparación con los FIX de VME, pero a diferencia de los CFC de FVIII de VMP, hay diferencias importantes en las propiedades PK entre los CFC de FIX de VMP.[9, 30-32]

Dosis

- Todavía no se ha determinado qué constituye profilaxis con dosis altas, intermedias o bajas de CFC de VMP, y si estas definiciones deberían revisarse, dadas las concentraciones mínimas de factor mucho mayores que pueden lograrse con los CFC de VMP, particularmente con los CFC de FIX de VMP. En la mayoría de los casos, los CFC de FVIII de VMP tienen recuperaciones similares a las de los CFC de FVIII de VME y, por ende, las dosis usadas para la profilaxis serán similares. Algunos productos de FIX de VMP muestran mayores recuperaciones con base en una menor distribución extravascular que el FIX de VME; con estos productos pueden utilizarse dosis menores para la profilaxis.[9, 31] Se ha hipotetizado que las diferencias en la distribución extravascular del FIX entre varios CFC de FIX de VME y de VMP pueden ser importantes en el efecto protector que estos CFC confieren.[33, 34] Se requiere una mayor investigación en este tema.

Frecuencia de la dosificación

- En general, los CFC de VMP permiten a las personas con hemofilia reducir el número de infusiones necesarias para lograr niveles de protección similares a los de los CFC de VME, o permitirles incrementar sus concentraciones mínimas de factor y lograr mejores niveles de protección contra hemorragias, con un número similar de infusiones, o una combinación de ambas cosas. Con los concentrados de FVIII de VMP pueden lograrse modestas reducciones en la frecuencia de las infusiones o modestos incrementos en las concentraciones mínimas de factor (probablemente no ambas cosas).
- Algunos (pero no todos) los concentrados de FIX de VMP permiten a los pacientes infundirse con mucha menor frecuencia (ej.: una vez cada 7-14 días) y aun así mantener concentraciones mínimas de FIX ≥10%-20%[9, 31, 32, 35] o infundirse semanalmente o más frecuentemente y alcanzar concentraciones mínimas de FIX de 20%, 30% o posiblemente mayores. La única advertencia respecto a esto es que las diferencias en la distribución extravascular del FIX podrían ser importantes en el efecto protector del FIX.[36]

CUADRO 6-4 Ventajas documentadas de los CFC de VMP

Ventajas de una menor frecuencia de infusión	Ventajas de concentraciones mínimas de factor más elevados
• Menores visitas a la clínica o visitas del personal de enfermería al hogar cuando los pacientes inician la profilaxis, lo que posiblemente conduzca a un inicio más precoz de la misma.	• Profilaxis más eficaz: Mayor nivel de prevención de hemorragias (tanto clínicamente evidentes como microhemorragias subclínicas) a la vez que se mantienen esquemas de dosificación similares.
• Menor necesidad de DAVC, lo que genera algunas reducciones de costos y menor morbilidad.	• Potencialmente, mayor nivel de participación deportiva (posiblemente incluso en deportes que tradicionalmente se han desalentado), sin incurrir en un riesgo de hemorragia sustancialmente mayor.
• Esquemas de infusión que representan una menor carga (días y momentos de dosificación): – Menores infusiones matutinas – Menores infusiones en días escolares o laborales	
• Mayor adopción de la profilaxis entre pacientes que actualmente no reciben profilaxis	

Notas: Este cuadro es una adaptación de Carcao (2015).[29]

Abreviaciones: CFC, concentrado de factor de coagulación; DAVC, dispositivos de acceso venoso central; VMP, vida media prolongada

Momento del día para la dosificación de CFC de VMP

- Entre mayor sea la vida media de un producto, menos importante será el momento del día para las infusiones. Este es el caso particular de algunos concentrados de FIX de VMP.[37-39] (Véase el Cuadro 6-4.)

RECOMENDACIÓN 6.4.1:

- **Para pacientes con fenotipo grave de hemofilia A o B que usan concentrados de FVIII o de FIX de VMP, la FMH recomienda profilaxis con concentrados de factor de VMP en dosis suficientes y en intervalos de dosificación que eviten hemartrosis y hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento, y que preserven la función articular.** BC

6.5 Profilaxis con terapia sin factor de reemplazo

- Nota: Al momento de la publicación de estas guías, el emicizumab es el único producto sin factor de reemplazo aprobado.
- El desarrollo de nuevas terapias hemostáticas sin factor para el tratamiento de la hemofilia está dando lugar a la reconsideración de conceptos y definiciones de la profilaxis. Entre estas nuevas terapias sin factor se encuentra el emicizumab, un mimético del FVIII que ya se utiliza para el tratamiento médico de la hemofilia A,[10] y otros que todavía se encuentran en desarrollo, entre ellos agentes que inhiben anticoagulantes endógenos naturales [antitrombina, inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), y proteína activada C].
- El emicizumab y los agentes sin factor en desarrollo difieren de los tipos convencionales de profilaxis en que no reemplazan el factor de coagulación faltante, se administran por vía subcutánea, y en algunos casos pueden administrarse con tan poca frecuencia como cada 2 ó 4 semanas.[11] Además, estos agentes no se relacionan con las curvas de concentraciones máximas y mínimas de protección que ahora se observan con los regímenes profilácticos a base de factor.
- Se han realizado extensos ensayos clínicos con emicizumab en pacientes con hemofilia A, con y sin inhibidores, que demuestran la seguridad y la protección contra hemorragias que ofrece este agente.[2, 32, 40] (Para el uso del emicizumab en pacientes con inhibidores véase el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.)
- El emicizumab ya está facilitando el inicio de la profilaxis en pacientes a una edad más temprana y sin necesidad de DAVC. Esto puede dar lugar a una revaloración de lo que constituye la profilaxis primaria (véase el *Cuadro 6-1*), ya que tal vez la profilaxis pudiera iniciarse de manera mucho más precoz que la habitual. Esto podría reducir el riesgo de hemorragias que ahora se presenta en niños muy pequeños (de 6 a 12 meses de edad) antes del inicio habitual de la profilaxis.[12, 30, 41] Es necesaria mayor investigación sobre la seguridad del emicizumab en esta población.[24]
- Los productos sin factor deberían permitir reducir la carga que representa la profilaxis, lo que podría mejorar la observancia y una mayor adopción de esta por parte de los pacientes que actualmente no reciben profilaxis (entre ellos, quienes tienen hemofilia moderada), permitiéndoles una mayor participación en actividades sociales y deportivas. Lo anterior ya se ha demostrado con el incremento en la adopción y el uso del emicizumab.
- Todos estos avances están transformando los conceptos de intensidad profiláctica. Ya no es posible referirse a la profilaxis con dosis altas como profilaxis que resulta en concentraciones mínimas de factor de 1%-3%.[3]

RECOMENDACIÓN 6.5.1:

- **Para pacientes con fenotipo grave de hemofilia A sin inhibidores, la profilaxis con emicizumab prevendrá hemartrosis y hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento.**
- **Observación: No obstante, la FMH señala que existen muy pocos datos de largo plazo sobre resultados de pacientes con dicho método, y recomienda la obtención de tales datos.** BC

- Véanse también el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos*, y el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.

6.6 Regímenes profilácticos con factor no individualizados/de dosis fijas

- Diferentes grupos han preparado y promulgado muchos regímenes profilácticos con factor. En general, estos regímenes pueden categorizarse como no individualizados/de dosis fijas (modelo único) o como regímenes profilácticos individualizados.

Regímenes profilácticos con factor de VME de "modelo único"

Profilaxis con dosis altas y con dosis intermedias

- El método de profilaxis con dosis altas implica la administración de, por lo general, 25-40 UI/kg por dosis, administrada cada tercer día o 3 veces a la semana (en el caso de concentrados de FVIII de VME), o dos veces por semana (en el caso de concentrados de VMP) a fin de garantizar la protección contra hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento. La profilaxis con dosis intermedias difiere de la profilaxis con dosis altas principalmente en que las dosis administradas son menores (15-25 UI/kg), pero generalmente con frecuencias de infusión similares o casi similares. (Véanse los cuadros 6-2 y 6-5.)
- Los regímenes de dosis altas se relacionan con una mayor necesidad de DAVC en niños. Estos empoderan a los padres para poder manejar la hemofilia de sus hijos en el hogar, de modo que no tengan que depender de viajes constantes al hospital. También hacen el tratamiento menos estresante para pacientes jóvenes, pudiendo mejorar la observancia del tratamiento. No obstante, hay gastos y molestias relacionados con la inserción del DAVC, y hay una apreciable frecuencia de complicaciones (es decir, infección, trombosis, y falla del dispositivo mecánico) que a menudo resultan en hospitalización y reemplazo del DAVC.[28, 42] Por ende, los DAVC deberían ser vistos

CUADRO 6-5 Ventajas y desventajas de los regímenes profilácticos fijos de "modelo único" con factor de VME

Regimen	Ventajas	Desventajas
Dosis alta/ frecuencia alta	• Garantiza que, en promedio, los pacientes con hemofilia tendrán en todo momento concentraciones medibles de FVIII/FIX; es decir, niveles mayores a 1 UI/dL (1%) • Garantiza que virtualmente todas las personas reciban suficiente tratamiento para prevenir virtualmente todas las hemorragias. • Logra las menores TAHA y los mejores resultados articulares a largo plazo. • Ofrece ventajas para personas muy activas.	• Puede estar relacionada con problemas de observancia y conveniencia debido a una mayor exigencia de infusiones para los pacientes. • Relacionada con el mayor uso de factor y, por ende, el mayor costo. • Genera una elevada necesidad de DAVC o AVF. • Puede dar lugar al tratamiento excesivo de algunas personas con fenotipo más leve, lo que podría incidir de manera negativa en la observancia del tratamiento. • No es ideal para países con recursos limitados.
Dosis intermedia/ frecuencia intermedia	• Reduce la TAHA en aproximadamente 90% a <1 por año. • Es menos costosa que la profilaxis con dosis altas y, por ende, más asequible en más países. • Ofrece tasas de calidad de vida y participación en actividades comparables a las de la profilaxis con dosis altas. • Podría ser la mejor opción para adolescentes y adultos.	• Resulta en el subtratamiento de algunos pacientes. • A largo plazo, genera resultados musculoesqueléticos ligeramente peores.
Dosis baja/ frecuencia baja	• Es el menos costoso de los regímenes fijos y, por ende, asequible en muchos países. • Reduce la incidencia de hemorragias en ~80% o más, en comparación con la terapia episódica y puede lograr TAHA de alrededor de <3 por año.[20]	• Tiene un efecto a largo plazo desconocido en los resultados musculoesqueléticos, que probablemente sean peores que los logrados con los regímenes de dosis intermedias/dosis altas.

Notas: Este cuadro es una adaptación de Carcao (2015).[29]

Abreviaciones: AVF, fístula arteriovenosa (por su sigla en inglés); DAVC, dispositivo de acceso venoso central; FIX, factor IX; FVIII, factor VIII; MSK, musculoesquelético; TAHA, tasa anualizada de hemorragias articulares; VME, vida media estándar.

como un apoyo temporal y usarse durante el menor tiempo posible hasta la transición al uso de venas periféricas.
- Como resultado de una mayor apreciación de las complicaciones de los DAVC, ha habido un cambio y una menor inclinación a administrar inmediatamente la profilaxis con altas dosis a niños pequeños. Más y más niños pequeños con fenotipo grave de la hemofilia han empezado regímenes profilácticos con dosis de incremento paulatino que inician con profilaxis una vez a la semana, y después la frecuencia de las infusiones se incrementa gradualmente, independientemente del fenotipo hemorrágico.[22]
- En pacientes que han tenido una hemorragia que pone en peligro la vida, las dosis de CFC o de terapia sin factor usadas en la profilaxis deberían ser las adecuadas para prevenir más hemorragias; no obstante, todavía quedan por definir las dosis ideales para alcanzar esta meta.

RECOMENDACIÓN 6.6.1:
- **Para pacientes con hemofilia A o B moderada/grave, particularmente para quienes han tenido una hemorragia que pone en peligro la vida (ej.: hemorragia intracraneal o HIC), la FMH recomienda la profilaxis con concentrados de FVIII o FIX, o con terapias sin factor (ej.: emicizumab para la hemofilia A) a fin de prevenir una nueva hemorragia que pudiera poner en peligro la vida. Esto es particularmente importante durante los primeros 3-6 meses posteriores a una HIC, dado que el riesgo de recurrencia es mayor durante dicho periodo.**
- **Observación: Dado que la aparición de inhibidores está relacionada con la exposición intensa, como ocurriría en el caso de una HIC, tales pacientes requieren un buen monitoreo clínico de la respuesta al tratamiento y frecuentes pruebas de laboratorio para la detección de inhibidores.** BC

RECOMENDACIÓN 6.6.2:
- **Para pacientes con hemofilia y dificultades de acceso venoso que impiden las infusiones periódicas con concentrados de factor de coagulación, la FMH recomienda la inserción de un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) para facilitar las infusiones profilácticas con concentrados de factor de coagulación. Otra opción actualmente disponible es el uso del emicizumab, mientras que en el futuro pudieran estar disponibles otras terapias sin factor de reemplazo administradas por vía subcutánea.** BC

Profilaxis con dosis bajas
- La profilaxis con dosis bajas implica la administración de terapia de reemplazo de factor, ya sea en intervalos menos frecuentes (generalmente profilaxis una vez o dos veces a la semana) o el uso de dosis más bajas, o una combinación de ambas opciones.
- En países sin limitaciones de recursos, la profilaxis con dosis bajas tiende a ser una profilaxis de baja frecuencia, con las dosis habituales. Esto a menudo se utiliza para iniciar la profilaxis y posteriormente se continúa con un incremento paulatino de la frecuencia hasta un grado de protección mayor.
- Algunos centros eligen el incremento paulatino solo para pacientes que presentan hemorragias entre dosis con una profilaxis menos intensa (método de incremento paulatino personalizado según el fenotipo hemorrágico); otros centros eligen el incremento paulatino rápido a una profilaxis más intensa para todos los pacientes, independientemente del fenotipo hemorrágico (método de incremento paulatino independiente del fenotipo hemorrágico) a fin de ofrecer mayor protección.
- En países con recursos limitados, la profilaxis con dosis bajas tiende a centrarse en el uso de dosis más pequeñas. Esta es una manera para que los pacientes de dichos países empiecen a recibir profilaxis, pero a un menor costo. Para reducir el costo, el enfoque tiende a ser reducir las dosis usadas, a la vez que las frecuencias de infusión se mantienen similares.[20, 43-46]
- Lo anterior permite la terapia de reemplazo con un consumo anual similar al del tratamiento episódico, pero con una tasa mucho menor de hemorragias espontáneas.
- Las ventajas y desventajas de la profilaxis fija "de modelo único" con factor de VME se describen en el *Cuadro 6-5*.

6.7 Regímenes profilácticos con factor individualizados

- Los regímenes profilácticos individualizados se adecuan a las necesidades de cada paciente; esto quiere decir que las personas reciben un régimen profiláctico adaptado a sus necesidades, en lugar de un régimen genérico que se administra a todos. Idealmente, esto permite administrar "la cantidad de profilaxis adecuada al paciente adecuado". Lo anterior permite la posibilidad de asignar los CFC de manera más eficiente, de manera que no se "desperdicien" en pacientes que pudieran no requerir tanto, y que no se nieguen a pacientes que podrían necesitar más. (Véase la sección *6.9 Economía sanitaria de la profilaxis*, más abajo.)

CUADRO 6-6 Adaptación de la profilaxis a las necesidades de los pacientes

Método de adaptación	Ventajas	Desventajas
Farmacocinético • Implica realizar por lo menos una valoración PK mínima de los pacientes, y enseguida ajustar la dosis/ frecuencia de las infusiones de factor, a fin de lograr en cada paciente una concentración mínima de factor predeterminada. • Puede calcularse con modelos poblacionales PK (ej.: WAPPS-Hemo) [a] usando análisis bayesiano.	• Reconoce que los pacientes con hemofilia tienen manejos PK del factor diferentes, los cuales inciden en las necesidades profilácticas. • Adapta la cantidad de CFC administrada a un paciente a sus necesidades PK percibidas, garantizando que cada paciente reciba una cantidad suficiente de tratamiento para alcanzar concentraciones de factor similares. • No obliga a que los pacientes tengan hemorragias, a fin de declarar sus necesidades profilácticas. • Puede generar ahorros sustanciales en consumo de factor, ya que los pacientes recibirían las cantidades necesarias para lograr ciertas concentraciones mínimas de factor. • Permite la profilaxis individualizada según la edad, ya que la PK cambia con la edad. Será necesario repetir las valoraciones PK conforme avanza el envejecimiento.[48]	• Requiere que los pacientes se sometan por lo menos a una valoración PK mínima. • Requiere experiencia en la interpretación de resultados PK. • Se enfoca solamente en un atributo que contribuye a las hemorragias (el manejo PK del factor) e ignora otras diferencias entre pacientes, incluso niveles de actividad física. La participación en deportes podría apoyarse de mejor manera si se pusiera atención a las concentraciones de factor al momento de la participación, más que solamente a las concentraciones mínimas. • Puede llevar al sobretratamiento de algunos pacientes que pudieran estar bien con concentraciones mínimas de factor, y puede llevar al subtratamiento de algunos pacientes (ej.: pacientes muy activos) que pudieran necesitar concentraciones de factor más elevadas.
Factores clínicos (fenotipo hemorrágico y patrones de actividad física) • Implica la selección de un régimen inicial, que puede ser de cualquier frecuencia, y que los pacientes se sometan a un estrecho monitoreo de hemorragias. La dosis y la frecuencia se ajustan (se incrementan o reducen) conforme sea necesario, a fin de suprimir hemorragias clínicas excesivas, con una intensidad mínima de la profilaxis.	• Reconoce que los pacientes con hemofilia son heterogéneos, no solamente en su manejo PK del factor, sino en muchos otros aspectos (algunos desconocidos) que contribuyen a las hemorragias y a los resultados MSK. • Adapta mejor la cantidad de profilaxis a las necesidades del paciente, pudiendo posiblemente ahorrar, a nivel de la población, cierta cantidad de CFC. • Adecuado para fases de transición de la vida; ej.: incremento paulatino de la profilaxis en la niñez temprana; disminución paulatina durante la vida adulta. • Permite que niños muy pequeños se acostumbren a recibir infusiones IV con el incremento paulatino de la profilaxis, y podría permitir evitar los DAVC.	• Obliga a que los pacientes tengan hemorragias para declarar su fenotipo hemofílico y sus necesidades profilácticas. • Depende fuertemente de los criterios hemorrágicos usados para ajustar el tratamiento. Si bien algunos pacientes pudieran tolerar algunas hemorragias sin daño articular, otros pacientes (particularmente niños pequeños) son mucho más susceptibles; en estos pacientes, incluso una o unas cuantas hemorragias podrían contribuir al daño articular a largo plazo. • Pone a los pacientes en riesgo de una hemorragia grave (ej.: HIC) mientras la profilaxis se incrementa paulatinamente. • Requiere constante adaptación de la profilaxis a los patrones de actividad física, lo que podría resultar difícil si estos cambian constantemente.

Notas: Este cuadro es una adaptación de Carcao (2015).[29]

Abreviaciones: CFC, concentrado de factor de coagulación; DAVC, dispositivos de acceso venoso central; HIC, hemorragia intracraneal; IV, intravenoso; MSK, musculoesquelético; PK, farmacocinética.

[a]Disponible en: http://www.wapps-hemo.org.[47]

CUADRO 6-7 Factores que afectan al fenotipo hemorrágico y contribuyen a la variabilidad fenotípica entre pacientes

Diferencias genéticas	Diferencias no genéticas
• Variantes hemofílicas	• Niveles y patrones de actividad
• Niveles de otras proteínas procoagulantes y anticoagulantes	• Habilidad funcional y coordinación física (es decir, fortaleza, flexibilidad, equilibrio, estabilidad, movilidad)
• Respuestas inflamatorias que pudieran incidir en la susceptibilidad de una persona al daño articular debido a hemorragias	• Comportamientos de riesgo
	• Constitución corporal (es decir, estado muscular)
	• Presencia o ausencia de articulaciones diana o de artropatía hemofílica establecida
	• Ocurrencia de traumatismos

- Las diferencias en el fenotipo de la enfermedad, así como las diferencias en el manejo PK individualizado del factor constituyen las bases del fundamento para adecuar la profilaxis según la persona.
- Las ventajas y desventajas de los regímenes profilácticos tanto fijos como individualizados se muestran en el *Cuadro 6-5* (regímenes con dosis fijas) y en el *Cuadro 6-6* (regímenes individualizados). Es probable que no haya un solo régimen que sea mejor para todos los pacientes y para todas las economías.
- El objetivo definitivo de toda terapia profiláctica debería ser el mismo: La ausencia de hemorragias espontáneas.
- Véase el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.

Variables que afectan al fenotipo hemorrágico

- Las personas con hemofilia presentan una heterogeneidad genotípica considerable en sus hemorragias; esta variabilidad entre pacientes se observa aún más en personas con hemofilia grave con concentraciones de factor basales comparables.[6, 17, 30]
- El fenotipo hemorrágico resulta del efecto combinado del perfil genotípico individual del paciente (incluyendo genotipo hemofílico, perfiles genéticos para todos los demás factores hemostáticos, y otros rasgos genéticos), estado de la salud articular, y características de comportamiento. (Véase el *Cuadro 6-7*.)
- Se ha señalado que las personas con hemofilia que sufren hemorragias recurrentes a una edad muy joven y presentan daño articular (articulaciones diana) generalmente requerirán concentraciones de factor mínimas mucho más elevadas a fin de prevenir hemorragias en el futuro.
- Las diferencias entre personas en el equilibrio entre reguladores positivos y negativos de la coagulación generan riesgos hemorrágicos diferenciales.[49]
- Asimismo, los niveles de actividad pueden variar considerablemente a lo largo de la vida de una persona. Los niños pequeños pueden estar activos de manera constante e impredecible, mientras que niños mayores y adultos pueden estar mucho menos activos y, cuando lo están, participar en actividades físicas planeadas con menos probabilidades de causar hemorragias.
- En consecuencia, el régimen profiláctico de un paciente necesita modificarse a lo largo del tiempo, particularmente cuando hay cambios en los niveles de actividad. Por ende, la profilaxis puede individualizarse a lo largo de la vida de una persona.
- Parte de esta individualización podría relacionarse con el estilo de vida personal; algunas personas que tienden a ser más sedentarias podrían optar por menos infusiones, generando un menor grado de protección, mientras que otras personas más activas podrían optar por infusiones más frecuentes y un mayor nivel de protección. Conforme envejecen, esto conduce a un incremento en la individualización de la profilaxis entre pacientes y en el transcurso de la vida de un mismo paciente.
- Todos los factores antes descritos contribuyen a la amplia variabilidad en el fenotipo clínico entre personas con hemofilia. Esta variabilidad en el fenotipo hemorrágico inherente se demuestra en la amplia gama de edades a las que los niños experimentan su primera hemorragia articular, que puede variar desde <1 año hasta cerca de los 6 años, con una mediana alrededor de los 2 años de edad.[50] Varios estudios han demostrado que la edad al

CUADRO 6-8 Requisitos básicos para una profilaxis eficaz

- Suministro confiable e ininterrumpido de tratamientos profilácticos (concentrados de factor de coagulación y/o terapias sin factor de reemplazo).
- Monitoreo experto consistente (clínico y de laboratorio) de la profilaxis y su eficacia.
- Terapia en el hogar, preferiblemente administrada por el paciente/cuidador.
- Buena comprensión del valor de la profilaxis por parte del paciente/cuidador.
- Observancia adecuada del régimen profiláctico por parte del paciente.

momento de la primera hemorragia articular sirve para pronosticar el fenotipo hemorrágico en años posteriores, como se refleja en las subsecuentes tasas anualizadas de artropatía y de uso de factor de coagulación, mientras que los pacientes que tuvieron su primera hemorragia articular a una edad posterior requirieron menor tratamiento y presentaron menor artropatía.[50-53]

6.8 Observancia e instrucción al paciente/cuidador

- A pesar de las ventajas de la profilaxis, su observancia siempre ha sido un problema importante. Muchas razones subyacen a la falta de observancia de la profilaxis. La principal razón es posiblemente la carga de administrar CFC tanto por vía intravenosa como frecuentemente. Esto genera dificultades en el acceso venoso (particularmente en niños pequeños, pero también en adultos mayores con artropatía importante y posible colapso de las venas), y resistencia por parte del niño/la familia ante el retraso en el efecto de la profilaxis convencional.
- Otra razón para una menor observancia surge del hecho de que la profilaxis está principalmente diseñada para prevenir complicaciones de la hemofilia a largo plazo. Podría haber una falta de comprensión por parte del paciente/cuidador de las complicaciones de la hemofilia a largo plazo que podrían presentarse si la profilaxis no se inicia a una edad temprana, y una falta de apreciación de las ventajas de la profilaxis.[54] (Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Transición de atención pediátrica a atención adulta*.)
- La consecuencia de la observancia reducida es la menor eficacia de la profilaxis; en casos extremos, la observancia reducida genera la suspensión de la profilaxis y pone al paciente en riesgo importante de hemorragias. Este problema se observa tanto en países con recursos, como en países con recursos limitados.
- Con CFC de VME, las dosis profilácticas saltadas o retrasadas incrementan inmediatamente el riesgo de hemorragia; por ende, una parte sustancial de las hemorragias entre dosis de tratamiento se debe a dosis saltadas/retrasadas.[6] Con CFC de VMP, las consecuencias de saltarse una dosis incluso podrían ser mayores; sin embargo, hay mucho mayor margen para retrasar una dosis y no saltársela.
- Los CFC de VMP podrían mejorar la observancia permitiendo que el tratamiento se administre con menor frecuencia y en momentos que representen una menor carga (por las tardes/noches, en lugar de las mañanas; y en fines de semana, en lugar de entre semana). Este es el caso particular de algunos CFC de FIX de VMP.
- El emicizumab, que puede administrarse una vez a la semana, una vez cada dos semanas, o cada 4 semanas, debería mejorar la observancia todavía más; esto necesita estudiarse. El impacto de otras terapias sin factor, si se determinara que son eficaces y seguras para estar clínicamente disponibles, también necesitará ser estudiado.
- La profilaxis es un esfuerzo de equipo que depende de la consulta y la instrucción constantes del paciente/cuidador. El equipo del centro de tratamiento de hemofilia desempeña un papel fundamental en la instrucción del paciente/familiar sobre la profilaxis; acerca de la importancia de llevar un registro por escrito o electrónico sobre episodios hemorrágicos y cantidad de CFC u otra terapia administrados; y sobre la importancia de la observancia del plan de tratamiento.
- Un componente clave de la profilaxis ha sido enseñar a pacientes/familiares como infundir las terapias intravenosas en casa; a esto se le conoce como terapia en el hogar. (Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Terapia en el hogar*.)
- Las consultas periódicas en el centro de tratamiento de hemofilia a lo largo de la vida son importantes para repasar el plan profiláctico junto con el paciente/familiar, incluso el tipo de terapia, la dosificación y frecuencia, con el objeto de realizar los ajustes necesarios según el peso corporal del paciente, los patrones hemorrágicos u otros factores.
- Los anteriores son requisitos integrales de una profilaxis eficaz. Otros requisitos para una profilaxis eficaz se señalan en el *Cuadro 6-8*.

RECOMENDACIÓN 6.8.1:

- **Para pacientes con fenotipo grave de hemofilia A o B que reciben tratamiento profiláctico, la FMH recomienda que se instruya a pacientes/cuidadores a que mantengan registros oportunos y exactos de episodios hemorrágicos y tratamiento, y a que reciban seguimiento en centros de tratamiento de hemofilia.** BC

6.9 | Economía sanitaria de la profilaxis

- Generalmente, los CFC han sido bastante costosos y han representado más del 90% del costo de la atención de la hemofilia. Históricamente, esto ha llevado a considerar a la profilaxis en el corto plazo como considerablemente más costosa que la terapia episódica con factor de reemplazo.
- El costo de la profilaxis es muy sensible al costo de los CFC y a la intensidad (frecuencia y dosificación) de la misma. A largo plazo, parte del costo de la profilaxis precoz y habitual puede mitigarse por costos de atención de la salud reducidos durante la vida adulta debido a mejores resultados de salud articular que pueden reducir hemartrosis y otras hemorragias hemofílicas, y por ende reducir el número de visitas y admisiones al hospital a lo largo de los años, así como disminuir o eliminar la necesidad de costosas cirugías ortopédicas en el futuro.
- En contraste, los costos directos de la terapia episódica aumentan con el paso del tiempo debido a que numerosas hemorragias articulares generan daño articular y mayor susceptibilidad a hemorragias, lo que a menudo da lugar a una mayor necesidad de infusiones episódicas de CFC, y a cirugías ortopédicas en años posteriores.
- A largo plazo hay considerables costos indirectos, personales y sociales, cuando las personas con hemofilia no reciben profilaxis; entre ellos, ausentismo escolar o laboral y oportunidades vocacionales limitadas para adultos con artropatía hemofílica.
- Es probable que el desarrollo de nuevas terapias para la hemofilia tenga considerables implicaciones económicas. Históricamente, cuando se introducen nuevas terapias, estas tienden a ser más costosas que las terapias disponibles "más antiguas".
- No obstante, con frecuencia generan una caída en el precio de las terapias "más antiguas". Esto podría dar lugar a un incremento en la adopción de la profilaxis (y posiblemente de la profilaxis con dosis altas) con CFC más antiguos, cuyos precios reducidos podrían hacer que la profilaxis convencional fuera mucho más asequible y estuviera más ampliamente disponible.
- Asimismo, muchos países han logrado disminuciones sustanciales en los precios de CFC mediante licitaciones nacionales y regionales.[55]

6.10 | Profilaxis con dosis bajas para pacientes con acceso limitado a CFC

- Durante más de dos décadas, la profilaxis ha sido la norma terapéutica en la mayoría de los países con recursos disponibles, pero pocas veces se implementó en países con recursos limitados, ya que se consideraba que no era asequible en las dosis usadas convencionalmente.[56] A principios de los años 2000, varios estudios de observación demostraron las ventajas de la profilaxis con bajas dosis de factor (es decir, reducción de hemorragias y mejor preservación de la salud articular) por sobre la terapia episódica con factor de reemplazo, sin un incremento considerable en el costo.[20, 57] Por consiguiente se reconoció que la profilaxis con dosis bajas de factor también debería ser la forma preferida de administrar tratamiento a pacientes, incluso en países con recursos limitados.
- Demostrar las ventajas de los regímenes profilácticos con bajas dosis por sobre la terapia episódica podría ser un paso importante a fin de convencer a las partes interesadas de países con recursos limitados para que realicen una transición gradual de la terapia episódica a la terapia profiláctica para pacientes con hemofilia.[20, 43-46, 58, 59]
- En el caso de países con recursos limitados para la atención de la salud, en los que la profilaxis podría implementarse gradualmente, la postura de la FMH es que es primordial iniciar la profilaxis en niños pequeños, dado que evitar la aparición de articulaciones diana puede ofrecer importantes ventajas para la salud articular a largo plazo.

RECOMENDACIÓN 6.10.1:

- **Para pacientes con fenotipo grave de hemofilia A o B en países con restricciones en la atención médica, la FMH aún recomienda enfáticamente la profilaxis (incluso cuando la única opción sea el uso de dosis de factor más bajas) por sobre la terapia episódica con factor, a fin de reducir las hemartrosis y otras hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento, y lograr una mejor preservación de la función articular.** BC

6.11 | Nuevas definiciones de profilaxis

- Con el emicizumab y con la posibilidad de otras terapias sin factor en el futuro, así como con CFC de VMP (particularmente FIX de VMP), se requieren nuevas definiciones de profilaxis. Las definiciones modernas de profilaxis deberán abarcar una amplia variedad de agentes hemostáticos con diversos mecanismos de acción y vías de administración.
- La FMH propone la siguiente, como una nueva definición de profilaxis basada en resultados, más que en dosis de productos terapéuticos o en momentos para el inicio del régimen de tratamiento: La administración periódica de (un) agente(s) hemostático(s) con el objetivo de prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia, que a la vez les permita llevar vidas activas y lograr una calidad de vida comparable a la de personas sin hemofilia.

6.12 | Preguntas de investigación que deberán abordarse en el futuro

- En el futuro, la profilaxis generará nuevos desafíos y son necesarios estudios de investigación, entre ellos los siguientes:
  - cómo valorar los efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de nuevas terapias, tomando en cuenta que el monitoreo es más complejo que la simple medición de las concentraciones de FVIII o FIX;
  - cómo valorar la intensidad de la profilaxis con emicizumab, y posiblemente con otras terapias sin factor, particularmente dados los problemas para el monitoreo de tales terapias;
  - cómo manejar hemorragias entre dosis y procedimientos quirúrgicos en pacientes que reciben profilaxis con emicizumab, y posiblemente con otras terapias sin factor;
  - cuál es la mejor manera de monitorear resultados clínicos y efectos adversos a corto y largo plazo con estos nuevos productos, ya que pueden estar relacionados con resultados y efectos adversos que anteriormente no se habían presentado;
  - cómo manejar la aparición de inhibidores (tradicionalmente, la mayor amenaza para el tratamiento de la hemofilia) y la erradicación de inhibidores en presencia del emicizumab, y posiblemente de otras terapias sin factor;
  - cuál es la mejor manera de seleccionar una terapia hemostática o una combinación de terapias personalizadas para un paciente individual.

Referencias

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
2. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
3. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25(4):676-684.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992;232(1):25-32.
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-2044.
6. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):413-420.
7. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*. 2011;17(1):41-44.
8. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv*. 2018;2(16):2136-2144.
9. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124(26):3880-3886.
10. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*. 2019;25(2):213-220.
11. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25(6):979-987.
12. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-544.
13. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B—the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017;179(2):298-307.
14. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-2341.
15. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol*. 1999;105(4):1109-1113.
16. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia*. 2015;21(2):171-179.
17. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):1105-1109.
18. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, 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;5(6):e252-e260.
19. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia*. 2015;21(4):444-450.
20. Gouider E, Jouini L, Achour M, et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(1):77-81.
21. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):777-786.
22. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
23. Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27886.
24. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R, WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants. *Haemophilia*. 2019;25(5):e33 4-e335.
25. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*. 2013;122(7):1129-1136.
26. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129(17):2368-2374.
27. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-701.
28. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
29. Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(8):864-871.
30. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New Engl J Med*. 2013;369(24):2313-2323.
31. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016;127(14):1761-1769.
32. Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of > 15% in patients with haemophilia B: pooled data from the paradigm trials. *Haemophilia*. 2018;24(6):911-920.
33. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood*. 2019;133(22):2445-2451.
34. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF Jr. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: a survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020. [published online ahead of print, March 6, 2020] https://doi.org/10.1111/hae.13943
35. Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016;22(4):e267-e274.
36. Stafford DW. Extravascular FIX and coagulation. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):35.
37. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20:99-105.
38. Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2013;35(2):235-254.
39. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):931-939.
40. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
41. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-325.
42. Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A, Blanchette V. Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006;12:87-93.
43. Chozie NA, Primacakti F, Tulaar A, Setiabudy R, Prasetyo M, Gatot D. Low-dose prophylaxis versus on-demand treatment in Indonesian children with severe hemophilia A: an interim report [M-P-100 (95) abstract]. *Haemophilia*. 2018;24(S5).
44. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019;25(4):633-639.
45. Tang L, Wu R, Sun J, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia*. 2013;19(1):27-34.
46. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia—a success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22(3):342-348.
47. WAPPS-Hemo Research Network. *WAPPS-Hemo. Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service—Hemophilia (WAPPS-Hemo)*. WAPPS-Hemo website. Hamilton, ON: McMaster University. https://www.wapps-hemo.org. Accessed April 24, 2020.
48. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(4):481-486.
49. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):395-403.
50. van Dijk K, van der Bom J, Lenting P, et al. Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A. *Haematologica*. 2005;90(4):494-498.
51. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11(5):438-443.
52. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl 3):S166-S170.
53. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 2):4-9.
54. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
55. O'Mahony B, Noone D, Prihodova L. Survey of coagulation factor concentrates tender and procurement procedures in 38 European Countries. *Haemophilia*. 2015;21(4):436-443.
56. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia*. 1998;4(4):474-480.
57. Srivastava A. Factor replacement therapy in haemophilia—are there models for developing countries? *Haemophilia*. 2003;9(4):391-396
58. Gouider E, Rauchensteiner S, Andreeva T, et al. Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: a non-interventional study in emerging countries. *Haemophilia*. 2015;21(3):e167-e175.
59. Tang L, Xu W, Li CG, et al. Describing the quality of life of boys with haemophilia in China: results of a multicentre study using the CHOKLAT. *Haemophilia*. 2018;24(1):113-119.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de *Información de apoyo.*

7 TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS ESPECÍFICAS

Johnny Mahlangu[1] | Gerard Dolan[2] | Alison Dougall[3] | Nicholas J. Goddard[4] | Enrique D. Preza Hernández[5] | Margaret V. Ragni[6] | Bradley Rayner[7] | Jerzy Windyga[8] | Glenn F. Pierce[9] | Alok Srivastava[10]

[1]Deparatmento de Medicina Molecular y Hematología, Universidad de Witwatersrand, Servicio Nacional de Laboratorio de Salud, Johannesburgo, Sudáfrica
[2]Hospitales Guy y St. Thomas Fideicomiso Fundación NHS, Londres, Reino Unido
[3]División de Cuidados Dentales Especiales de Salud Odontológica Infantil y Pública, Escuela de Ciencias Odontológicas, Trinity College, Hospital Universitario Odontológico de Dublín, Dublín, Irlanda
[4]Departamento de Traumatología y Ortopedia, Hospital Royal Free, Londres, Reino Unido
[5]Ciudad de México, México
[6]División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania, EE. UU.
[7]Cape Town, Sudáfrica
[8]Departamento de Trastornos Hemostáticos y Medicina Interna, Laboratorio de Hemostasia y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Hematología y Medicina de Transfusión, Varsovia, Polonia
[9]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[10]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

7.1 | Introducción

- Las características clínicas primarias de la hemofilia son prolongadas hemorragias espontáneas causadas por traumatismos, más comúnmente en el sistema musculoesquelético y, de manera predominante, hemorragias intraarticulares en grandes articulaciones sinoviales, es decir, tobillos, rodillas y codos; y frecuentemente en las articulaciones de hombros, muñecas y caderas. Las hemorragias hemofílicas también son comunes en músculos y tejidos blandos mucosos, y menos comunes en otros tejidos blandos como el cerebro y órganos internos. Sin tratamiento adecuado, dichas hemorragias internas pueden dar lugar a complicaciones graves e incluso poner en peligro la vida.
- Los síntomas y las tendencias hemorrágicas dependen de la gravedad de la hemofilia del paciente y del nivel de factor de coagulación.
- Las personas con hemofilia leve pudieran no necesariamente presentar problemas hemorrágicos anormales o prolongados que requieran terapia de reemplazo de factor de coagulación hasta que sufran un traumatismo grave o se sometan a cirugía. Las personas con hemofilia moderada pueden presentar hemorragias espontáneas ocasionales y/o hemorragias prolongadas como resultado de traumatismos menores o cirugías. (Véanse el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Cuadro 2-1: Relación entre la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación*.)
- En general, el principal tratamiento para episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia grave es la atención rápida con terapia de reemplazo de factor de coagulación y la rehabilitación. No obstante, diferentes tipos de hemorragias y hemorragias en sitios anatómicos específicos pueden requerir un tratamiento más concreto con medidas adicionales. Es importante consultar a los especialistas adecuados para el tratamiento de hemorragias relacionadas con sitios específicos. (Las recomendaciones sobre hemorragias musculares y complicaciones agudas y crónicas relacionadas con hemorragias musculoesqueléticas se abordan en el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas – Hemorragia muscular*.)
- El objetivo del tratamiento de hemorragias específicas no solamente es detener la hemorragia, sino también prevenir su recurrencia, limitar las complicaciones y restaurar la función del tejido u órgano a su estado previo a la hemorragia.
- El primer paso es el diagnóstico correcto de una hemorragia específica, el cual puede requerir una combinación de evaluación clínica, valoración de laboratorio, e investigaciones mediante imágenes.

- En la mayoría de los casos de atención de la hemofilia, la intervención terapéutica puede preceder a las pruebas diagnósticas del paciente. El objetivo de la intervención temprana es limitar el alcance de la hemorragia y reducir las complicaciones de esta.
- La cantidad de agente hemostático utilizada para el tratamiento de la hemorragia y la duración del tratamiento dependen del sitio y de la gravedad de la hemorragia.
- Cada vez más pacientes con hemofilia A reciben tratamiento profiláctico con emicizumab; esta terapia no está indicada para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos y hemorragias intraterapéuticas (hemorragias que ocurren entre dosis profilácticas).
- En caso de hemorragias entre dosis de tratamiento en pacientes sin inhibidores que reciben emicizumab deberían utilizarse infusiones de factor VIII (FVIII) en dosis adecuadas para lograr la hemostasia. Hasta la fecha no se han reportado casos de trombosis o microangiopatía trombótica en estas situaciones.[1]
- Los pacientes con inhibidores que reciben emicizumab y presentan hemorragias agudas deberían recibir tratamiento con factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) en dosis adecuadas para lograr la hemostasia. Debería evitarse el uso de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) en pacientes con inhibidores que reciben emicizumab y presentan hemorragias entre dosis de tratamiento. Si el uso del CCPa fuera inevitable, pueden usarse dosis más bajas de CCPa con un estrecho monitoreo del paciente para detectar la presencia de trombosis y/o microangiopatía trombótica.[2]
- Para pacientes con inhibidores que no reciben emicizumab, deberían usarse dosis habituales de rFVIIa o de CCPa.

Instrucción al paciente/cuidador

- Dado que la mayoría de las hemorragias en la hemofilia ocurren fuera de centros de tratamiento de hemofilia, la instrucción al paciente/cuidador constituye un componente esencial del tratamiento de las hemorragias.
- Es importante que los proveedores de atención médica instruyan a pacientes y cuidadores sobre el reconocimiento de hemorragias, autocuidados y autotratamiento de la hemofilia, así como sobre posibles complicaciones y riesgos hemorrágicos relacionados con diferentes circunstancias y en diferentes etapas del desarrollo. (Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Terapia en el hogar – Autotratamiento*.)
- La instrucción a pacientes y cuidadores debería abarcar instrucción sobre las limitaciones y posibles efectos secundarios de los agentes hemostáticos y cuándo consultar a los proveedores de atención médica en busca de orientación y una mayor intervención.

7.2 | Hemorragia articular

- Los pacientes a menudo sienten la presencia de una hemorragia en una articulación como un "aura",[3] descrita como una sensación de hormigueo y tensión dentro de la articulación que precede a la aparición de signos clínicos. La hemorragia en una articulación (hemartrosis) se define como un episodio caracterizado por una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas:[3]
  - inflamación en aumento o sensación de calor en la piel que cubre la articulación;
  - dolor en aumento; o
  - pérdida progresiva del rango de movimiento o dificultad para utilizar la extremidad, en comparación con el estado inicial.
- La pérdida del rango de movimiento relacionada con la hemorragia articular limita tanto la flexión como la extensión.

Terapia de reemplazo de factor de coagulación

- El objetivo en el tratamiento de la hemartrosis aguda es detener la hemorragia lo antes posible. Idealmente, el tratamiento debería administrarse tan pronto el paciente sospeche la presencia de una hemorragia y antes de que se manifiesten la inflamación, la pérdida de la función articular y el dolor.[4]
- Debería administrarse inmediatamente concentrado de factor de coagulación (CFC) en dosis suficientes a fin de incrementar el nivel de factor del paciente lo suficiente para detener la hemorragia.[5-8] (Véase el *Cuadro 7-2*.)
- En caso de un evento agudo, la evaluación de la hemorragia debería abarcar valoración del historial de hemorragias, examen físico y valoración del dolor. El ultrasonido puede ser una herramienta útil para ayudar en la valoración de la hemartrosis precoz.[5]
- Una respuesta positiva al tratamiento demuestra una disminución del dolor y la inflamación, y un incremento en el rango de movimiento de la articulación. Las definiciones del Cuadro 7-1 se recomiendan para la valoración de la respuesta al tratamiento de una hemartrosis aguda.[3]

RECOMENDACIÓN 7.2.1:

- **Los pacientes con hemofilia con hemartrosis grave deberían recibir tratamiento inmediato con infusión(es)**

CUADRO 7-1 Definiciones de respuesta al tratamiento

Excelente	• Alivio completo del dolor y/o resolución completa de los signos de una hemorragia continua, dentro de las 8 h posteriores a la infusión inicial, y que no requiere ninguna otra terapia de reemplazo de factor dentro de las 72 h siguientes al inicio de la hemorragia.
Buena	• Considerable alivio del dolor y/o mejora en los signos de la hemorragia dentro de las 8 h posteriores a una sola infusión, pero que requiere más de 1 dosis de terapia de reemplazo de factor en un lapso de 72 h para una completa resolución.
Moderada	• Modesto alivio del dolor y/o mejora en los signos de la hemorragia aproximadamente dentro de las 8 h posteriores a la infusión inicial, y que requiere más de 1 infusión en un lapso de 72 h, pero sin resolución completa.
Nula	• Mejoría mínima o nula, o empeoramiento de la hemorragia, aproximadamente dentro de las 8 h posteriores a la infusión inicial.

Notas: Las anteriores definiciones de respuesta al tratamiento de una hemartrosis aguda se refieren al tratamiento con productos de vida media estándar en personas con hemofilia sin inhibidores. Estas definiciones podrían requerir modificación para pacientes con inhibidores que reciben agentes de desvío como cobertura hemostática, y para pacientes que reciben concentrados de factor de coagulación de vida media prolongada. Pueden requerirse modificaciones para estudios en los que los pacientes reciben a priori dosis múltiples de infusiones de concentrado de factor de coagulación para el tratamiento de hemorragias agudas articulares/musculares, como parte de un programa de tratamiento episódico mejorado. Adaptado de Blanchette et al. (2014).[3]

intravenosa(s) de terapia de reemplazo de factor de coagulación hasta que se haya resuelto la hemorragia. BC

RECOMENDACIÓN 7.2.2:

- **Los pacientes con hemofilia con hemorragia articular moderada o leve deberían recibir 1 infusión intravenosa de concentrado de factor de coagulación, repetida, si fuese clínicamente indicado, dependiendo de la resolución de la hemorragia. BC**

- Si la hemorragia continuara durante las siguientes 6-12 horas debería adoptarse un plan de valoración que abarque mayor valoración diagnóstica (es decir, ensayos de factor) y/o intensificación de la terapia de reemplazo de factor.
- Dependiendo de la respuesta a la primera dosis de tratamiento podría(n) ser necesaria(s) otra(s) dosis, 12 horas después de la dosis de carga inicial en caso de hemofilia A (si se utilizara FVIII de vida media estándar) o después de 24 horas en caso de hemofilia B (si se utilizara FIX de vida media estándar) para lograr una resolución completa.[7] (Véase el *Cuadro 7-2*.)
- La necesidad de una dosis más de FVIII o FIX de vida media prolongada también dependerá de la vida media del producto.
- Después de una respuesta inicial de moderada a excelente al tratamiento hemostático, una nueva hemorragia se define como una hemorragia que ocurre más de 72 horas después de cesar el tratamiento para la hemorragia original para la cual se inició dicho tratamiento.[3]
- Una articulación diana es una sola articulación en la que se han presentado tres o más hemorragias espontáneas durante un periodo consecutivo de 6 meses.[3]
- Si los síntomas y signos de una hemorragia persistieran a pesar de las intervenciones normalmente apropiadas y adecuadas, podría considerarse la presencia de inhibidores o bien un diagnóstico alterno como artritis séptica o fractura. (Véase el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.)

Control del dolor

- Las hemartrosis agudas pueden ser muy dolorosas y la pronta administración de terapia de reemplazo de factor de coagulación y de analgesia eficaz constituyen aspectos claves del control del dolor.
- Los analgésicos que pueden administrarse a personas con hemofilia abarcan paracetamol/acetaminofén, inhibidores selectivos de la COX-2 (pero no otros AINE), tramadol u opiáceos.[9-11] (Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Control del dolor*.)
- Muchos pacientes podrían requerir analgesia con opiáceos; cualquier uso de opiáceos debería ser bajo la orientación de un especialista en dolor, ya que incluso los esfuerzos bien intencionados pueden dar lugar a adicciones a los medicamentos.
- El uso a largo plazo de analgésicos opiáceos debería monitorearse cuidadosamente, pero de preferencia evitarse debido a la naturaleza crónica de los episodios hemorrágicos en personas con hemofilia grave y a los riesgos de adicción a los medicamentos.

- Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Control del dolor*.

RECOMENDACIÓN 7.2.3:

- **En pacientes con hemofilia con hemartrosis, la gravedad del dolor debería calificarse y monitorearse de acuerdo con la escala del dolor de la Organización Mundial de la Salud (OMS). BC**

RECOMENDACIÓN 7.2.4:

- **Los pacientes con hemofilia con dolor debido a hemartrosis deberían recibir medicamentos analgésicos según la gravedad del dolor. BC**

RECOMENDACIÓN 7.2.5:

- **En pacientes con hemofilia con dolor grave, el control de dicho dolor debería incluir opiáceos con base en síntomas clínicos y hasta que el paciente se sienta cómodo poniendo peso sobre la articulación o utilizándola lo más posible, sin dolor alguno. BC**

Atención complementaria

- Un elemento clave del tratamiento de los síntomas de la hemartrosis es la terapia RICE (*rest, ice, compression, elevation*, por su sigla en inglés; o reposo, hielo, compresión, elevación). En la atención de la hemofilia, la inmovilización también se considera parte de la terapia; por ende, a menudo se recomienda el método PRICE, el cual incluye el concepto de "protección" de la zona lesionada. La compresión puede ayudar a reducir el riesgo de recurrencia de la hemorragia. No obstante, dado que el reposo prolongado puede afectar de manera negativa la función articular al reducir la fortaleza muscular, se ha propuesto el acrónimo POLICE, que reemplaza el "reposo" con "*optimal loading*" (carga óptima) para animar a los médicos a establecer un equilibrio entre reposo, movilización precoz, y carga de peso a fin de prevenir complicaciones no deseadas relacionadas con la inmovilización, al tiempo que se reduce al mínimo la recurrencia de la hemorragia, lo cual podría dar lugar a sinovitis y daño en el cartílago.[12]
- Se ha demostrado que la aplicación de hielo reduce el dolor relacionado con la hemartrosis aguda; no obstante, se ha sugerido que el decremento en la temperatura intraarticular podría interferir con la coagulación en presencia de lesiones tisulares agudas.[13, 14] El uso de hielo, sin contacto directo con la piel, durante periodos cortos de 15-20 minutos, poco después de la aparición de la hemorragia es considerado aceptable, pero no debería exceder 6 horas.[13] (Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Tratamiento complementario*.)
- Durante una hemorragia articular, la semiflexión generalmente es la postura más cómoda, y cualquier intento por modificar esta postura a menudo exacerba el dolor.[15]
- Dependiendo del lugar de la hemorragia articular, elevar la articulación afectada, si fuera tolerable y cómodo, puede ayudar a reducir la inflamación relacionada con la hemartrosis.[13]
- Se recomienda el reposo en el caso de una hemorragia en cadera, rodilla o tobillo, o bien el uso de un cabestrillo o soporte para una hemorragia en codo, hombro o muñeca, a fin de inmovilizar la articulación con la hemorragia grave hasta que se resuelva el dolor.
- Tan pronto como el dolor y la inflamación empiecen a ceder, el paciente puede cambiar la posición de la articulación afectada de una postura de reposo a una postura de función, incrementando la movilización de la articulación de manera suave y gradual.
- A los pacientes con hemorragias de cadera, rodilla o tobillo debería restringírseles que soporten o carguen peso en la extremidad hasta que se restauren la función y el rango de movimiento previos a la hemorragia, y hasta que los síntomas de dolor agudo e inflamación se disipen. Es recomendable evitar cargar peso durante 1 semana, mediante el uso de apoyos para la marcha (ej.: muletas, andadera) a fin de auxiliar la carga progresiva de peso bajo la orientación de un miembro del equipo de atención integral con experiencia en rehabilitación musculoesquelética después de una hemorragia.[13] El dolor también puede usarse para orientar cuándo reanudar la carga de peso.
- Estas medidas complementarias no detendrán la hemorragia articular, pero pueden ayudar a controlar y reducir los síntomas del dolor y la inflamación.[7]
- Véase también el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Tratamiento complementario*.

RECOMENDACIÓN 7.2.6:

- **Los pacientes con hemofilia con hemartrosis deberían recibir tratamiento mediante el método RICE (Reposo hIelo, Compresión y Elevación), además de la terapia de reemplazo con concentrado de factor de coagulación.**
- **Observación: La FMH reconoce que, en algunas regiones del mundo, el método RICE podría ser el único tratamiento inicial disponible, o el mejor tratamiento disponible, en ausencia de un suministro adecuado de CFC u otros agentes hemostáticos. BC**

RECOMENDACIÓN 7.2.7:

- **En pacientes con hemofilia con hemartrosis debería evitarse cargar peso hasta que los síntomas mejoren hasta un punto en el que el paciente se sienta cómodo soportando peso, sin dolor considerable. BC**

RECOMENDACIÓN 7.2.8:

- **En pacientes con hemofilia, la duración del uso de analgésicos opiáceos para el control del dolor debería limitarse tanto como sea posible. BC**

Fisioterapia y rehabilitación

- La fisioterapia y la rehabilitación para el tratamiento de pacientes con hemofilia se refiere al uso del entrenamiento de la flexibilidad y la fuerza, del reentrenamiento propioceptivo/ sensoriomotor, y de ejercicios funcionales y de equilibrio, a fin de restaurar o preservar la función articular y muscular.[16]
- Es indispensable una valoración minuciosa de la hemorragia articular aguda, seguida de una fisioterapia adaptada a la situación clínica del paciente a fin de lograr un grado considerable de éxito.[16]
- Idealmente, la fisioterapia debería realizarse bajo una adecuada cobertura hemostática o con factor. Si la cobertura hemostática no estuviera disponible, la fisioterapia debería realizarse cuidadosamente y los ejercicios deberían iniciarse juiciosamente.
- Es importante monitorear cuidadosamente la articulación afectada durante la fisioterapia, y valorar si fuera necesario tratamiento hemostático para evitar la recurrencia de la hemorragia.[7, 17]
- La rehabilitación debería incluir ejercicios de rango de movimiento tanto activos como pasivos.
- El paciente debería continuar los ejercicios activos y el entrenamiento propioceptivo hasta recuperar la función y el rango de movimiento completo previos a la hemorragia, y haberse disipado los signos de sinovitis aguda.[18]

RECOMENDACIÓN 7.2.9:

- **En pacientes con hemofilia con hemartrosis, los ejercicios de fisioterapia realizados bajo cobertura con factor de coagulación deberían iniciarse tan pronto desaparezcan los síntomas de dolor. BC**

RECOMENDACIÓN 7.2.10:

- **En pacientes con hemofilia con hemartrosis, el objetivo de la fisioterapia debería ser devolver la función articular al estado previo a la hemorragia. BC**

Artrocentesis

- Puede considerarse la artrocentesis (extracción de la sangre de una articulación) en el caso de pacientes con hemofilia que presentan empeoramiento o prolongación de los síntomas hemorrágicos, entre ellos los siguientes:
  - hemartrosis tensa y dolorosa que no mejora dentro de las 24 horas siguientes a la infusión inicial (esto ocurre particularmente en caso de hemorragias en la articulación de la cadera, debido a la anatomía específica de la misma); o
  - sospecha clínica de infección/artritis séptica.[7, 19, 20]
- Debería considerarse a los inhibidores como razón probable de una hemorragia persistente a pesar de la terapia de reemplazo de factor adecuada, y debería valorarse la presencia de inhibidores antes de intentar la artrocentesis.
- Para pacientes con hemofilia con inhibidores deberían usarse otros agentes hemostáticos adecuados a fin de proporcionar cobertura para el procedimiento, conforme sea necesario.[7] (Véase *Tratamiento de hemorragias* en el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.)
- La artrocentesis siempre debería realizarse bajo estrictas condiciones asépticas a fin de evitar la introducción de infecciones intraarticulares.
- Si fuera necesaria, la artrocentesis solo debería realizarse bajo cobertura de factor, con niveles de actividad de factor de por lo menos 30-50 UI/dL mantenidos durante 48-72 horas. La artrocentesis no debería realizarse en circunstancias en las que dicha cobertura con factor (o la cobertura con otros agentes hemostáticos equivalentes) no se encuentre disponible.[21]
- Debería utilizarse una aguja de diámetro ancho, de calibre 16 por lo menos. Después de la artrocentesis, la articulación debería inmovilizarse con compresión leve, y la carga de peso debería restringirse hasta que la sangre remanente se reabsorba o hasta que la ausencia de dolor permita la movilización.
- A la artrocentesis deberían seguir fisioterapia y rehabilitación con cuidadosa supervisión.
- Véase también el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*.

RECOMENDACIÓN 7.2.11:

- **Para pacientes con hemofilia sin inhibidores, que reciben terapia de reemplazo con factor y que presentan hemorragia articular y dolor persistente se recomienda la artrocentesis solamente si hubiera una hemartrosis tensa y dolorosa o sospecha de infección. No es aconsejable la artrocentesis sistemática.**

- **Observación: En muchos entornos de salud, la artrocentesis no es una práctica habitual debido al miedo de introducción de infección intraarticular.** BC

7.3 Hemorragia intracraneal y del sistema nervioso central

- Todas las lesiones en la cabeza, presuntas o confirmadas, dolores de cabeza importantes, incluso los que duran varias horas, y la somnolencia en algunas instancias, deberían tratarse como posibles hemorragias intracraneales. Un fuerte dolor de espalda repentino podría ser síntoma de hemorragia alrededor de la médula espinal.
- En caso de un traumatismo importante en la cabeza o de sospecha médica de hemorragia del sistema nervioso central y/o hemorragia intracraneal, se requiere el tratamiento inmediato con CFC, sin esperar el desarrollo de otros síntomas o la evaluación radiológica o de laboratorio.

RECOMENDACIÓN 7.3.1:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragias o síntomas hemorrágicos confirmados o presuntos en el sistema nervioso central, debería administrarse inmediatamente terapia de reemplazo de factor de coagulación, antes de realizar las investigaciones.** BC

- Administrar inmediatamente la terapia de reemplazo de factor de coagulación adecuada, antes de cualquier otra intervención, tan pronto se presenten un traumatismo o síntomas importantes, y mantener el nivel de factor hasta que se defina la etiología. Si se confirmara una hemorragia se debe mantener el nivel de factor adecuado durante 10-14 días.[22, 23] (Véase el *Cuadro 7-2*.)
- Se requieren evaluación médica y hospitalización inmediatas, incluso imágenes de tomografía computarizada (TC) o de resonancia magnética (IRM) del cerebro y consulta neurológica tan pronto sea posible.[24, 25] En caso de niños podría considerarse el examen con ultrasonido.

RECOMENDACIÓN 7.3.2:

- **En pacientes con hemofilia con sospecha de hemorragia en el sistema nervioso central, que pudiera poner en peligro la vida, debería administrarse inmediatamente terapia de reemplazo de factor de coagulación antes de realizar las investigaciones, y continuarse hasta que se resuelva la hemorragia.**
- **Observación: En pacientes con hemofilia que han recibido tratamiento para hemorragias en el sistema nervioso central se recomienda la profilaxis secundaria a fin de prevenir la recurrencia de la hemorragia.** BC

- En caso de hemorragia intracraneal puede estar indicada la profilaxis secundaria (profilaxis de corto plazo durante 3-6 meses o incluso durante toda la vida), particularmente cuando se ha observado un riesgo relativamente alto de recurrencia de la hemorragia [ej.: en presencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)].[22, 26, 27]

7.4 Hemorragia en cuello y garganta

- La hemorragia en cuello o garganta podría deberse a una patología, a un traumatismo local o a una tos grave, y podría presentarse con inflamación o dolor. Esta constituye una emergencia médica porque puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias. En caso indicado, debe elevarse levemente la cabeza para ayudar a reducir la obstrucción de las vías respiratorias causada por la hemorragia.
- Cuando ocurran traumatismos importantes o síntomas hemorrágicos en la zona del cuello y la garganta debe administrarse tratamiento inmediato con CFC a fin de elevar el nivel de factor de paciente, sin demora alguna que pudiera ocurrir al esperar una evaluación completa. (Véase el *Cuadro 7-2*.)
- Se requiere la hospitalización inmediata y la evaluación médica de un otorrinolaringólogo especialista.[28]
- Los niveles protectores de factor deberían mantenerse hasta la resolución de los síntomas.[28-30] (Véase el *Cuadro 7-2*.)

RECOMENDACIÓN 7.4.1:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia de cuello y garganta debería administrarse inmediatamente terapia de reemplazo de factor de coagulación y solicitarse una evaluación de cuidados intensivos.** BC

RECOMENDACIÓN 7.4.2:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia de cuello y garganta, incluso lesión de la lengua, la terapia de reemplazo de factor de coagulación debería continuar hasta la resolución de los síntomas.** BC

- Para evitar una hemorragia oral en pacientes con amigdalitis grave es aconsejable la profilaxis con CFC, desmopresina (DDAVP; para quienes padecen hemofilia A leve o moderada), o antifibrinolíticos [ácido épsilon aminocaproico (EACA) y ácido tranexámico], además de

un cultivo bacteriano y tratamiento con los antibióticos adecuados.

RECOMENDACIÓN 7.4.3:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia de cuello y garganta e infección local debería iniciarse la administración de antifibrinolíticos para el tratamiento de la hemorragia, y de antibióticos para el tratamiento de la infección.** BC

7.5 | Hemorragia gastrointestinal/ abdominal

- La hemorragia gastrointestinal (GI) aguda puede presentarse como hematemesis, hematoquecia (paso de sangre fresca por el recto) o melena.
- En un paciente con enfermedad hepática, el primer signo de hemorragia GI puede ser encefalopatía hepática, ya que el hígado enfermo no puede procesar la alta carga proteica de la hemorragia GI.
- Cualquier signo de hemorragia GI y/o hemorragia aguda en el abdomen requiere evaluación médica inmediata. Todos los pacientes con hemorragia GI deberían ser hospitalizados.

RECOMENDACIÓN 7.5.1:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia gastrointestinal, los niveles de factor deberían incrementarse inmediatamente, y la etiología subyacente a la hemorragia debería identificarse y recibir tratamiento.** BC

- Las hemorragias GI deben recibir tratamiento cuanto antes después de la lesión y/o la aparición de los primeros síntomas, con terapia de reemplazo de factor de coagulación para incrementar el nivel de factor del paciente, y los niveles de factor deberán mantenerse hasta que la hemorragia haya cesado y su etiología se haya definido.[31, 32] (Véase el *Cuadro 7-2.*)

RECOMENDACIÓN 7.5.2:

- **A los pacientes con hemofilia y hemorragia gastrointestinal debería recetárseles antifibrinolíticos.** BC

- Los antifibrinolíticos con frecuencia constituyen una terapia complementaria eficaz para pacientes con hemofilia tanto A como B. En algunos pacientes pueden usarse con precaución y de manera concurrente con CCPa o con concentrado de complejo protrombínico (CCP).
- Debería administrarse tratamiento para el origen de la hemorragia, según sea indicado.
- Deberían monitorearse periódicamente los niveles de hemoglobina y administrarse tratamiento para la anemia o el choque, conforme sea necesario. Debería realizarse una endoscopía, de ser clínicamente indicado, en cualquier paciente con niveles decrecientes de hemoglobina. Para hemorragias GI, la herramienta de investigación preferida es la endoscopía.
- En pacientes con enfermedad hepática avanzada deberían monitorearse los niveles de amoniaco e iniciarse el tratamiento con lactulosa o un agente similar a fin de evitar encefalopatía clínica.

RECOMENDACIÓN 7.5.3:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia gastrointestinal deberían realizarse pruebas de imágenes endoscópicas y radiológicas a fin de identificar todos los sitios de la hemorragia.** BC

RECOMENDACIÓN 7.5.4:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia gastrointestinal deberían monitorearse periódicamente los niveles de hemoglobina.** BC
- Una hemorragia abdominal aguda (incluso retroperitoneal) puede presentarse con dolor y distensión, y puede confundirse con diversos trastornos infecciosos o quirúrgicos. También puede presentarse como íleo paralítico.
- Las hemorragias abdominales deben recibir tratamiento inmediato a fin de incrementar y mantener los niveles de factor del paciente hasta que pueda definirse la etiología de estas.
- Debería realizarse una valoración clínica del paciente mediante examen físico, valoración del dolor e historial, incluyendo historial de hemorragias. Un ultrasonido y/o una TC pueden identificar el lugar y la amplitud de la hemorragia abdominal.
- Debería determinarse el tratamiento adecuado en consulta con un especialista.[28-30] (Véase el *Cuadro 7-2.*)

7.6 | Hemorragia renal

- La hemorragia en los riñones (hemorragia renal) puede ocurrir de manera espontánea o después de una lesión.

- La hemorragia en el tracto urinario puede ser el primer signo de un tumor maligno en la vejiga, particularmente en pacientes de edad avanzada.
- Los síntomas pueden abarcar dolor e inflamación abdominal, dolor grave en costados y espalda, y hematuria.
- Los pacientes con hematuria leve e indolora pueden recibir tratamiento con reposo total en cama e hidratación vigorosa (3 L/m² superficie corporal/día), con o sin terapia de factor de coagulación, según sea factible, durante 48 horas, a menos que haya deficiencia renal o cardiaca concurrente. Debe evitarse la DDAVP cuando se hidrata de manera intensiva.[33]
- Todas las hemorragias renales deberían tratarse como urgencias.

RECOMENDACIÓN 7.6.1:

- **Para pacientes con hemofilia con hemorragia del tracto urinario debería identificarse el lugar de la hemorragia y administrarse inmediatamente terapia de reemplazo de factor de coagulación.** BC

RECOMENDACIÓN 7.6.2:

- **Los pacientes con hemofilia con hemorragia renal deberían recibir hidratación adecuada y recetárseles reposo en cama hasta que cese la hemorragia.** BC

- Si hubiera dolor o hematuria grave persistentes es importante monitorear la presencia de coágulos y obstrucción urinaria.[33, 34] Debe evitarse el uso de agentes antifibrinolíticos.[33]

RECOMENDACIÓN 7.6.3:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia renal no deberían administrarse antifibrinolíticos.** BC

RECOMENDACIÓN 7.6.4:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia renal, la terapia de reemplazo de factor de coagulación debería continuar hasta que se resuelva la hemorragia.** BC

- De persistir la hematuria (hematuria grave/macroscópica o microscópica) o si se presentaran episodios repetidos debería referirse al paciente a un urólogo para evaluación de la causa local de la misma. (Véase el *Cuadro 7-2*.)

7.7 | Hemorragia oftálmica

- La hemorragia en los ojos (hemorragia oftálmica) es poco común a menos que esté relacionada con un traumatismo o infección en el ojo.
- Las hemorragias en los ojos deberían recibir tratamiento inmediato para incrementar y mantener el nivel de factor del paciente hasta que pueda definirse la etiología de estas, seguido del tratamiento adecuado, en consulta con un especialista.[28-30]

RECOMENDACIÓN 7.7.1:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia oftálmica, los niveles de factor de coagulación deberían incrementarse inmediatamente, y un oftalmólogo debería evaluar al paciente.** BC

RECOMENDACIÓN 7.7.2:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia oftálmica debería realizarse un examen físico periódico cada 6-8 horas durante la duración de la hemorragia.**
- **Observación: Pueden usarse pruebas diagnósticas por imágenes, según sea clínicamente indicado.** BC

RECOMENDACIÓN 7.7.3:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia oftálmica debería continuarse el tratamiento y el monitoreo hasta la resolución de la hemorragia.** BC

- Debería referirse al paciente a un oftalmólogo para su evaluación, tan pronto como sea posible. (Véase el *Cuadro 7-2*.)

7.8 | Hemorragia oral

- Las causas más comunes de una hemorragia en la boca (hemorragia oral) son extracciones dentales, hemorragias gingivales (a menudo debidas a una mala higiene oral), y traumatismos.
- La hemorragia en las encías es un signo de enfermedad gingival inflamatoria (gingivitis), y puede prevenirse y recibir tratamiento en personas con hemofilia. No es causada por el trastorno hemorrágico congénito subyacente en sí mismo.
- La referencia precoz a un profesional odontológico para la evaluación, la asesoría y el tratamiento periodontales adecuados reducirá el sangrado durante el cepillado, evitará la progresión de la enfermedad de las encías, y reducirá

la posibilidad de pérdidas dentales precoces y el riesgo de los efectos sistémicos relacionados con estas.
- Entre otras causas menos comunes de hemorragias en la boca pueden contarse las siguientes: autolesión, pérdida de dientes deciduos (de leche), y cirugía dental reciente sin aplicación de las medidas hemostáticas adecuadas.
- La hemorragia posterior a la pérdida de un diente de leche generalmente no es prolongada si se reconoce y recibe tratamiento de manera precoz. Debería aplicarse presión directa al alveolo dental usando una torunda de gaza húmeda y mantenerla durante al menos 15-30 minutos. Debe aconsejarse a padres/cuidadores que, si la hemorragia persistiera durante más de 6 horas, deberían consultar al centro de tratamiento de hemofilia para recibir más apoyo.
- Para pacientes con hemofilia que se someterán a cirugía oral o a procedimientos dentales invasivos se aconseja un plan de atención hemostática preoperatoria cuidadosamente preparado a fin de evitar hemorragias posoperatorias.

RECOMENDACIÓN 7.8.1:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia oral debería identificarse el sitio de la hemorragia y aplicarse presión directa y/o suturas, de ser posible.** BC

RECOMENDACIÓN 7.8.2:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia oral deberían recetarse antifibrinolíticos y administrarse en las dosis adecuadas.** BC

- Los agentes antifibrinolíticos deberían usarse con precaución en pacientes con hemofilia B que reciben tratamiento con grandes dosis de CCP o en pacientes con inhibidores que reciben tratamiento con CCPa.[35, 36]

RECOMENDACIÓN 7.8.3:

- **En pacientes con hemofilia con hemorragia oral persistente debería administrarse terapia de reemplazo de factor de coagulación junto con medidas locales tales como suturas o la aplicación tópica de adrenalina para detener la hemorragia.** BC
- Los pacientes que presentan hemorragias prolongadas en la boca deberían solicitar una pronta consulta con su equipo de hemofilia en colaboración con el dentista o el cirujano oral y maxilofacial, a fin de determinar el origen y la gravedad de la hemorragia.
- Si hubiera una hemorragia inesperada después de un procedimiento dental invasivo cuidadosamente planificado, deberían realizarse pruebas de laboratorio junto con el tratamiento de la hemorragia oral a fin de identificar las posibles causas; ej.: presencia de un inhibidor o defecto de la función plaquetaria debido a medicamentos.
- La hemorragia oral persistente debería recibir tratamiento con medidas escalonadas locales y/o sistémicas, entre ellas las siguientes:
  - presión directa en la zona, usando una torunda de gaza húmeda, mantenida durante por lo menos 15-30 minutos;
  - anestesia local con adrenalina/epinefrina para ayudar a la vasoconstricción local;
  - suturas para cerrar la herida;
  - aplicación de agentes hemostáticos locales; ej.: celulosa oxidada, trombina, sellador de fibrina, o similares;
  - uso de antifibrinolíticos orales o tópicos, como enjuague o empaste bucales[29, 30];
  - tratamiento sistémico preferido; ej.: terapia de reemplazo con CFC, DDAVP o terapia antifibrinolítica, según instrucciones del equipo de atención de la hemofilia; y
  - monitoreo de signos vitales y tratamiento de la anemia, si fuera necesario.
- Una vez lograda la hemostasia, un manejo posoperatorio estricto reducirá el riesgo de recurrencia de la hemorragia.
- A los pacientes con hemofilia debería recomendárseles lo siguiente:
  - uso de agentes antifibrinolíticos sistémicos y/o tópicos durante 5-7 días;
  - evitar deportes y ejercicios intensivos durante 3-5 días;
  - dieta suave sin enjuague bucal vigoroso durante 3-5 días;
  - evitar o reducir fumar durante por lo menos 24 horas; y
  - considerar el uso de una férula suave para proteger la herida durante más tiempo, en caso necesario.
- Véase también el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Atención y tratamiento dentales*.

7.9 | Epistaxis

- La hemorragia en la nariz (epistaxis) puede ocurrir debido a lesiones o irritación de la membrana mucosa nasal.
- Las personas con hemofilia pueden presentar hemorragias nasales frecuentes y prolongadas que podrían resultar ya sea molestias menores o eventos importantes que requieran atención médica en el hospital o en la sala de urgencias.

- La terapia de reemplazo de factor de coagulación a menudo no es necesaria, a menos que la hemorragia sea grave o recurrente.[28,29]

RECOMENDACIÓN 7.9.1:

- **En pacientes con hemofilia con epistaxis, la cabeza debería elevarse y aplicarse una compresa fría en el área de Little de la nariz.** BC

RECOMENDACIÓN 7.9.2:

- **En pacientes con hemofilia con epistaxis debería evitarse el taponamiento nasal ya que podría ocasionar hemorragia al momento de retirarse. No obstante, en la práctica, el taponamiento nasal se utiliza ampliamente.** BC

RECOMENDACIÓN 7.9.3:

- **En pacientes con hemofilia con epistaxis puede utilizarse una gaza humedecida con un agente antifibrinolítico, además de la terapia de reemplazo de factor de coagulación.** BC

- Los pacientes con epistaxis aguda deben recibir tratamiento de primeros auxilios de la siguiente manera:
  - colocar la cabeza del paciente en una posición hacia adelante para evitar que trague sangre, y pedirle al paciente que se suenen la nariz suavemente a fin de expulsar coágulos débiles.
  - aplicar presión firme y constante con una gaza humedecida en agua helada sobre el septum nasal anterior o área de Little, durante 5-10 minutos.
  - la aplicación local de un agente antifibrinolítico usando una gaza humedecida es también útil.
- El taponamiento nasal está contraindicado porque el revestimiento endotelial vascular se destruye al extraer el material de taponamiento, y la hemostasia se pone en riesgo. La cauterización es una alternativa eficaz.
- Para epistaxis específicamente relacionadas con alergias, infecciones de vías respiratorias superiores o cambios estacionales deberían administrase antihistamínicos y medicamentos descongestivos, si fuera indicado.
- Para epistaxis causadas por infección deberían administrarse antibióticos, si fueran indicados.
- Si la epistaxis fuera prolongada u ocurriera frecuentemente debería evaluarse la presencia de anemia y administrarse el tratamiento adecuado.
- Para pacientes con hemorragias nasales graves y recurrentes se recomienda consultar a un especialista y tomar medidas preventivas. Es aconsejable la consulta con un otorrinolaringólogo si las hemorragias nasales fueran persistentes o recurrentes.
- En casos graves o persistentes puede estar indicada la oclusión terapéutica del suministro arterial a la nariz.
- Entre las medidas preventivas para reducir el riesgo de epistaxis se cuentan las siguientes:
  - incrementar la humedad del ambiente;
  - aplicar geles (ej.: petrolato o gotas/geles salinos) a la mucosa nasal a fin de preservar la humedad, o administrar un aerosol salino;
  - cumplir con el uso de los medicamentos recetados, tales como antihistamínicos, descongestivos, y antibióticos, como hayan sido prescritos.

RECOMENDACIÓN 7.9.4:

- **En pacientes con hemofilia con epistaxis persistente deberían monitorearse los signos vitales y los niveles de hemoglobina hasta que cese la hemorragia (usualmente en 24-48 horas).** BC

RECOMENDACIÓN 7.9.5:

- **En pacientes con hemofilia con epistaxis recurrente, la patología subyacente debería identificarse y recibir tratamiento inmediatamente. Descongestivos y antihistamínicos deberían ayudar si la hemorragia estuviera relacionada con alergias, y deberían administrarse antibióticos si la hemorragia estuviera relacionada con infecciones.** BC

7.10 | Laceraciones y abrasiones

- Laceraciones y abrasiones son hemorragias externas causadas por cortes o rasguños superficiales o profundos en la superficie de la piel.
- Las laceraciones superficiales deberían recibir tratamiento mediante primeros auxilios.
- Para laceraciones profundas debería incrementarse el nivel de factor del paciente y después suturar la herida, si fuera adecuado.[28-30] (Véase el *Cuadro 7-2*.)

RECOMENDACIÓN 7.10.1:

- **En pacientes con hemofilia con laceraciones y abrasiones debería administrarse terapia de reemplazo de factor de coagulación, y suturarse la herida inmediatamente, si fuera adecuado, en consulta con los cirujanos pertinentes.** BC

CUADRO 7-2 Patrones de práctica: Niveles plasmáticos máximos de factor y duración de la administración

	Hemofilia A				Hemofilia B			
	Patrón de práctica con dosis más bajas		Patrón de práctica con dosis más altas		Patrón de práctica con dosis más bajas		Patrón de práctica con dosis más altas	
Tipo de hemorragia	**Nivel de factor máximo (UI/dL)**	**Duración del tratamiento (d)**	**Nivel de factor máximo (UI/dL)**	**Duración del tratamiento (d)**	**Nivel de factor máximo (UI/dL)**	**Duración del tratamiento (d)**	**Nivel de factor máximo (UI/dL)**	**Duración del tratamiento (d)**
Articular	10-20	1-2[a]	40-60	1-2[a]	10-20	1-2[a]	40-60	1-2[a]
Muscular superficial/ sin compromiso NV (excepto iliopsoas)	10-20	2-3[a]	40-60	2-3[a]	10-20	2-3[a]	40-60	2-3[a]
Iliopsoas o muscular profunda con lesión NV o pérdida sustancial de sangre								
Inicial	20-40	1-2	80-100	1-2	15-30	1-2	60-80	1-2
Mantenimiento	10-20	3-5[b]	30-60	3-5[b]	10-20	3-5[b]	30-60	3-5[b]
Intracraneal								
Inicial	50-80	1-3	80-100	1-7	50-80	1-3	60-80	1-7
Mantenimiento	20-40	8-14	50	8-21	20-40	8-14	30	8-21
	30-50	4-7	–	–	30-50	4-7	–	–
Garganta y cuello								
Inicial	30-50	1-3	80-100	1-7	30-50	1-3	60-80	1-7
Mantenimiento	10-20	4-7	50	8-14	10-20	4-7	30	8-14
Gastrointestinal								
Inicial	30-50	1-3	80-100	7-14	30-50	1-3	60-80	7-14
Mantenimiento	10-20	4-7	50		10-20	4-7	30	
Renal	20-40	3-5	50	3-5	15-30	3-5	40	3-5
Laceración profunda	20-40	5-7	50	5-7	15-30	5-7	40	5-7
Cirugía (mayor)								
Preoperatorio	60-80		80-100		50-70		60-80	
Posoperatorio [c]	30-40	1-3	60-80	1-3	30-40	1-3	40-60	1-3
	20-30	4-6	40-60	4-6	20-30	4-6	30-50	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14	10-20	7-14	20-40	7-14
Cirugía (menor)								
Preoperatorio	40-80		50-80		40-80		50-80	
Posoperatorio [d]	20-50	1-5	30-80	1-5	20-50	1-5	30-80	1-5

Notas: En este cuadro, los niveles máximos de factor deseados de la terapia de reemplazo con CFC que se muestran para el tratamiento de hemorragias en diferentes sitios anatómicos representan los rangos en los patrones de prácticas a escala mundial, dependiendo de los recursos disponibles. Sería importante reconocer que el objetivo de dicho tratamiento es el control eficaz de la hemorragia, el cual debería ser igual en todo el mundo. Los niveles más bajos de reemplazo con CFC requieren una observación mucho más estrecha para el control eficaz de la hemorragia, con una posibilidad potencialmente mayor de que se requiera terapia de reemplazo adicional con CFC para lograr el nivel plasmático objetivo, así como los resultados hemostáticos y musculoesqueléticos.

Abreviaciones: CFC, concentrado de factor de coagulación; d, días; NV, neurovascular.

[a] Puede ser más larga si la respuesta fuera inadecuada.

[b] Algunas veces más larga, como profilaxis secundaria durante la fisioterapia.

[c] La duración del tratamiento se refiere a días secuenciales poscirugía. Deberían tomarse en cuenta el tipo de CFC y la respuesta del paciente al CFC.

[d] Dependiendo del procedimiento; el número de dosis dependería de la vida media del CFC usado.

- Debería considerarse la cobertura hemostática para el retiro de suturas si el riesgo de hemorragia se considerara elevado.

7.11 | Hemorragia en tejidos blandos

- Una hemorragia en tejidos blandos (hematoma) ocurre en músculos, ligamentos, tendones y espacios subcutáneos.
- Las lesiones comunes en tejidos blandos a menudo son causadas por una torcedura o desgarre, por un golpe que da lugar a una contusión, o por el uso excesivo de una parte del cuerpo específica. Los síntomas dependen del sitio de la hemorragia.
- La terapia de reemplazo de factor de coagulación podría no ser necesaria en el caso de la mayoría de las hemorragias de tejidos blandos superficiales. La aplicación de presión firme y hielo puede ser útil.
- Una hemorragia compartimental abierta; por ejemplo, en el espacio retroperitoneal, escroto, nalgas o muslos, puede dar lugar a una pérdida de sangre considerable. De presumirse esta situación se requiere terapia de reemplazo de factor de coagulación inmediata para reducir la hemorragia, así como hielo y tratamiento complementario para mitigar el dolor, el metabolismo del tejido, el edema y la inflamación.[13]
- Debe evaluarse la gravedad de la hemorragia del paciente y una posible afectación neurovascular distal. Deben descartarse posibles traumatismos en espacios que contengan órganos vitales, tales como la cabeza o el abdomen.
- Debería considerarse la evaluación continua para evitar el síndrome compartimental.[28, 29]
- Deben monitorearse los niveles de hemoglobina y los signos vitales hasta que cese la hemorragia y/o hasta que se restaure la función.
- Véase también el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*.

7.12 | Patrones de práctica en el reemplazo de CFC

- Los niveles plasmáticos máximos de factor que se muestran en el *Cuadro 7-2* reflejan el rango del ejercicio de la medicina en la comunidad y han formado parte de las guías de la FMH desde 2005. Durante este largo periodo han ayudado a orientar la atención médica, así como la investigación, particularmente de la hemostasia quirúrgica, sin que se hayan reportado problemas de seguridad. Es necesaria una mayor investigación para evaluar críticamente estas prácticas.

Referencias

1. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
2. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
3. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
4. Berntorp E. Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors. *Haemophilia*. 2011;17(1):11-16.
5. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol*. 1983;5(2):157-163.
6. Aronstam A, Wasssef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet*. 1980;1(8161):169-171.
7. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
8. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
9. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
10. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
11. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279-286.
12. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.
13. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
14. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-850.
15. Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia*. 2000;6(Suppl 1):34-37.
16. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
17. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
18. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):513-517.
19. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1972;31(5):423.
20. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
21. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T et al., European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors:

literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17:383– 92.
22. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2008;140(4):378-384.
23. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia*. 2010;16(4):625-631.
24. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):406-410.
25. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, Floros G, Stain AM, Carcao MD. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia*. 2007;13(5):552-559.
26. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(11):1963-1966.
27. Zanon E, Iorio A, Rocino A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2012;18(1):39-45.
28. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158-165.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs*. 1995;21(6):531-538; quiz 538-540.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med*. 1980;9(9):476-479.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):360-362.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology*. 1985;88(2):515-522.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(4):683-685.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2003;70(6):410-412.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon aminocaproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med*. 1988;85(6):861-863.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-253.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de *Información de apoyo.*

8 INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

Margaret V. Ragni[1] | Erik Berntorp[2] | Manuel Carcao[3] | Carmen Escuriola Ettingshausen[4] | Augustas Nedzinskas[5] | Margareth C. Ozelo[6] | Enrique D. Preza Hernández[7] | Andrew Selvaggi[8] | H. Marijke van den Berg[9] | Glenn F. Pierce[10] | Alok Srivastava[11]

[1]División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania, EE. UU.
[2] Centro de Malmö para Trombosis y Hemostasia, Universidad de Lund, Malmö, Suecia
[3]Departamento de Pediatría, Universidad de Toronto, División de Hematología/Oncología, Hospital para Niños Enfermos, Toronto, Ontario, Canadá
[4]Centro de Hemofilia Rhein Main, Frankfurt-Mörfelden, Alemania
[5]Ariogala, Lituania
[6]INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidad de Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brasil
[7]Ciudad de México, México
[8]Melbourne, Australia
[9]PedNet Fundación de Investigación de la Hemofilia, Baarn, Países Bajos
[10]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[11]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

Este capítulo describe la formación de inhibidores, una de las complicaciones más graves del tratamiento de la hemofilia, y ofrece definiciones y orientación claves sobre detección, pruebas y tratamiento de inhibidores. El manejo de los inhibidores de la hemofilia A y de los inhibidores de la hemofilia B se aborda por separado, dadas las diferencias en su incidencia y tratamiento.

En este capítulo, todas las recomendaciones sobre uso de productos se hacen bajo la suposición de que existe un producto específico disponible en un país, región o sistema de atención de la salud.

8.1 | Introducción

- En la hemofilia, los "inhibidores" son aloanticuerpos IgG exógenos del factor de coagulación VIII (FVIII) o del factor IX (FIX) que neutralizan la función del concentrado de factor de coagulación (CFC) infundido.[1] Los inhibidores se detectan y cuantifican mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda.
- Debería sospecharse la presencia de un nuevo inhibidor en cualquier paciente con hemofilia que no responda clínicamente a la terapia de reemplazo con CFC, particularmente en pacientes que respondían a ella anteriormente. (Véase la sección *8.2 Detección de inhibidores*, más abajo.)
- Los inhibidores se presentan más frecuentemente en pacientes con enfermedad grave que en aquellos con hemofilia leve o moderada, y más comúnmente en pacientes con hemofilia A que en aquellos con hemofilia B. El control de hemorragias es un problema mayor en pacientes con hemofilia e inhibidores, en comparación con los que no tienen inhibidores. Los inhibidores del FVIII o del FIX están relacionados con una mayor carga de la enfermedad, incluso un mayor riesgo de complicaciones musculoesqueléticas, dolor, limitaciones físicas, y problemas de tratamiento, todos los cuales podrían incidir en el funcionamiento físico de un paciente, en su capacidad para realizar actividades físicas, y en su calidad de vida.
- Asimismo, la respuesta inmunológica a los productos de FVIII y FIX no es bien comprendida y, en ausencia de pruebas científicas, aún existen áreas de información en evolución y, algunas veces, información ambigua o conflictiva sobre el tratamiento de inhibidores.
- Además, si bien están surgiendo nuevas terapias y estrategias para el tratamiento y la erradicación de inhibidores que podrían ofrecer ventajas, los resultados clínicos a largo plazo siguen siendo desconocidos.
- Existen importantes diferencias entre la hemofilia A y la hemofilia B en cuanto a la incidencia de inhibidores, su tratamiento, y la respuesta a la inducción de la inmunotolerancia (ITI) y agentes hemostáticos alternos.

Por ende, este capítulo aborda los inhibidores de la hemofilia A y los inhibidores de la hemofilia B por separado.

Instrucción al paciente/cuidador

- La instrucción y el apoyo psicosocial constantes a pacientes y familiares cuidadores son componentes esenciales del tratamiento de pacientes con hemofilia e inhibidores, dada la complejidad y los problemas de esta grave complicación. Es vital para médicos, pacientes, cuidadores y para el equipo del centro de tratamiento de hemofilia mantener una buena comunicación mediante un plan de atención bien coordinado.

8.2 | Detección de inhibidores

- Los inhibidores se miden mediante el ensayo Bethesda o el ensayo modificado Nijmegen- Bethesda.[2, 3]
- La definición de un inhibidor positivo es un título Bethesda de >0.6 unidades Bethesda (UB) para el FVIII, y de ≥0.3 UB para el FIX.[1, 4]
- La medición de inhibidores puede realizarse durante la terapia de reemplazo mediante ensayos que utilizan técnicas de tratamiento con calor.[5] (Véase el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio – Pruebas de laboratorio de coagulación – Pruebas de inhibidores.*)

CUADRO 8-1 Indicaciones para pruebas de inhibidores

- Después de la exposición inicial al factor.
- Después de una exposición intensa al factor, ej.: exposición diaria durante más de 5 días.[7, 15]
- Para hemorragias recurrentes o hemorragias en articulaciones blanco, a pesar de una terapia de reemplazo con CFC adecuada.[7, 12-14]
- Cuando no haya respuesta adecuada a la terapia de reemplazo con CFC.[7, 12, 14]
- Cuando la recuperación del factor o la vida media sean menores a las esperadas después de la terapia de reemplazo con CFC.[7, 12-14]
- Cuando haya una respuesta clínica o de laboratorio subóptima a la terapia de reemplazo con CFC.[9]
- Antes de cirugías.[1, 7, 11]
- Cuando haya una respuesta posoperativa subóptima a la terapia de reemplazo con CFC.[7, 12-14]

Abreviación: CFC, concentrado de factor de coagulación.

- Un inhibidor de baja respuesta es un inhibidor <5.0 UB, mientras que un inhibidor de alta respuesta es un inhibidor ≥5.0 UB.
- Los inhibidores de baja respuesta tienden a ser transitorios. Un inhibidor transitorio se define como un inhibidor positivo que desciende por debajo del umbral de definición en un periodo de 6 meses después de su documentación inicial, sin ningún cambio al régimen de tratamiento, y a pesar del desafío antigénico con CFC.[1] La sospecha de un inhibidor debería confirmarse mediante pruebas de laboratorio repetidas que documenten una mala recuperación del factor y/o una vida media ($t½$) reducida, de menos de 6 horas en la hemofilia A (en el caso de CFC de FVIII de vida media estándar[6]) y de menos de 9 horas en la hemofilia B (en el caso de CFC de FIX de vida media estándar[7]).
- Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes y podrían descender o llegar a ser imperceptibles después de un largo periodo sin exposición a CFC; no obstante, aumentan de 3-5 días después de una reexposición a los CFC (respuesta anamnésica).[8]
- Es indispensable detectar los inhibidores de manera precoz a fin de garantizar su tratamiento adecuado. Por lo menos la mitad de los casos de inhibidores se descubren mediante pruebas habituales de detección de inhibidores después de exposiciones iniciales a CFC, mientras que el resto se descubre después de una mala respuesta clínica a la terapia de reemplazo con CFC (es decir, cuando la recuperación del factor y/o la vida media no son las esperadas) al administrar tratamiento o prevenir una hemorragia.[9]
- Deberían realizarse pruebas de inhibidores antes de cirugías mayores y si hubiera una respuesta subóptima a la terapia de reemplazo con CFC durante el periodo posoperatorio,[7, 10, 11] y en cualquier paciente que no responda de manera adecuada a la terapia de reemplazo con CFC después de haber respondido adecuadamente anteriormente.[7, 12-14] (Véase el *Cuadro 8-1.*)
- Es particularmente importante realizar pruebas de detección de inhibidores de rutina durante el periodo de mayor riesgo de formación de inhibidores, por lo menos cada 6-12 meses después del inicio de la terapia de reemplazo con CFC, y posteriormente de manera anual. Si bien hay quienes abogan por pruebas de detección más frecuentes,[8] esto sigue siendo controvertido, con pocos datos que apoyen las ventajas de este enfoque.
- Las pruebas de detección deberían realizarse en cualquier paciente, sin importar su edad o la gravedad de su enfermedad, que reciba tratamiento intensivo (es decir,

durante más de 5 días consecutivos)[7, 15] y dentro de las 4 semanas siguientes a la última infusión.
- Véanse también las secciones *8.3 Hemofilia A e inhibidores del FVIII – Incidencia de inhibidores* y *8.4 Hemofilia B e inhibidores del FIX – Incidencia de inhibidores*, más abajo; y el *Capítulo 3: Diagnóstico y monitoreo de laboratorio – Pruebas de laboratorio de coagulación – Pruebas de inhibidores*.

RECOMENDACIÓN 8.2.1:
- **Para pacientes con hemofilia A recientemente diagnosticada, la FMH recomienda pruebas de detección de inhibidores de rutina por lo menos cada 6-12 meses, y después anualmente.**
- **Observación: En general, deberían considerarse pruebas de detección más frecuentes en caso de hemorragias recurrentes o articulaciones blanco que se presenten a pesar del reemplazo de factor habitual.**
- **Observación: Esta recomendación otorga un mayor valor al diagnóstico precoz de inhibidores en pacientes con hemofilia grave, y un diagnóstico tardío en pacientes adultos con enfermedad menos grave, en casos tales como exposición intensa a concentrados de factor de coagulación; por ejemplo, después de cirugías.**
- **Observación: El requisito de tomas de sangre frecuentes se consideró en relación con la posible morbilidad de hemorragias incontroladas o que puedan poner en peligro la vida. BC**

RECOMENDACIÓN 8.2.2:
- **Para pacientes con hemofilia A que reciban concentrados de factor de coagulación durante más de 5 días consecutivos, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores dentro de las 4 semanas siguientes a la última infusión. BC**

RECOMENDACIÓN 8.2.3:
- **Para pacientes con hemofilia A con respuesta deficiente o nula a la terapia de reemplazo con CFC, o para quienes presentan una recuperación de factor o una vida media menor a la esperada, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores. BC**

RECOMENDACIÓN 8.2.4:
- **Para pacientes con hemofilia A que se sometan a cirugía, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores preoperatorias, a fin de determinar la presencia de un inhibidor, el cual, de estar presente, podría requerir una terapia que no contenga FVIII. BC**

RECOMENDACIÓN 8.2.5:
- **Para pacientes con hemofilia B recientemente diagnosticada, la FMH recomienda pruebas de detección de inhibidores de rutina por lo menos cada 6-12 meses, y después anualmente.**
- **Observación: En general, deberían considerarse pruebas de detección más frecuentes en caso de hemorragias recurrentes o articulaciones blanco que se presenten a pesar del reemplazo de factor habitual.**
- **Observación: Debido a que la incidencia de inhibidores es mucho menor en la hemofilia B que en la hemofilia A, la experiencia y las pruebas científicas son limitadas.**
- **Observación: Esta recomendación otorga un mayor valor al diagnóstico precoz de inhibidores para evitar hemorragias incontroladas y complicaciones hemorrágicas. El requisito de tomas de sangre frecuentes se consideró en relación con la posible morbilidad de hemorragias incontroladas o que puedan poner en peligro la vida. BC**

RECOMENDACIÓN 8.2.6:
- **Para pacientes con hemofilia B que reciban concentrados de factor de coagulación durante más de 5 días consecutivos, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores dentro de las 4 semanas siguientes a la última infusión. BC**

RECOMENDACIÓN 8.2.7:
- **Para pacientes con hemofilia B con respuesta deficiente o nula a la terapia de reemplazo con CFC, o para quienes presentan una recuperación de factor o una vida media menor a la esperada, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores. BC**

RECOMENDACIÓN 8.2.8:
- **Para pacientes con hemofilia B que presenten una reacción alérgica a la terapia con FIX, inclusive anafilaxis o síndrome nefrótico, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores para determinar su presencia. BC**

RECOMENDACIÓN 8.2.9:
- **Para pacientes con hemofilia B grave que se sometan a cirugía mayor, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores preoperatorias. BC**

8.3 | Hemofilia A e inhibidores del FVIII

Factores de riesgo genéticos y ambientales

- Los inhibidores se presentan más frecuentemente en personas con hemofilia A grave, que en quienes padecen las formas leve o moderada del trastorno.
- Entre otros factores de riesgo para la formación de inhibidores en la hemofilia A se cuentan historial familiar de inhibidores, ascendencia africana negra, ascendencia hispana, variantes genéticas tales como tipo de mutación y genes polimórficos reguladores de la respuesta inmunológica, y exposición intensa al factor de coagulación (ej.: terapia de reemplazo intensiva con CFC para una hemorragia precoz grave, hemorragia en el sistema nervioso central, cirugía o traumatismo).[6, 9, 10, 12, 14-20] (Véase el *Cuadro 8-2*.)
- El tipo de producto (es decir, CFC de FVIII derivados de plasma con o sin factor Von Willebrand o CFC de FVIII recombinantes) podría contribuir al riesgo de inhibidores en pacientes con hemofilia A; no obstante, esto no está bien comprendido y sigue siendo controvertido.[6, 16, 21]

Incidencia de inhibidores

- Los anticuerpos inhibidores se presentan con una incidencia cumulativa de aproximadamente 30% entre pacientes con hemofilia A que no han recibido tratamiento previo,[16, 22] de los cuales el 79% ocurre dentro de las primeras 20 exposiciones, y el resto, 21%, dentro de las primeras 75 exposiciones.[22] Una exposición se define como cualquier periodo de 24 horas durante el cual se administra un producto que contenga FVIII/FIX.[1, 22]
- Las tasas de inhibidores varían por estudio y podrían subestimarse en estudios en los que no todos los sujetos son pacientes que no han recibido tratamiento previo (PUPs) y en quienes el seguimiento es incompleto.[6]
- La incidencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A leve y moderada es de 5%-10% menor que en quienes tienen hemofilia grave. Estos inhibidores generalmente aparecen a una edad mayor y, frecuentemente, después de una exposición intensa al FVIII; ej.: en casos de cirugía o hemorragias graves.[12, 23] En la mayoría de los casos se trata de inhibidores de baja respuesta; los inhibidores de alta respuesta son menos comunes en tales pacientes.[24]
- La mayoría de los casos de hemofilia A leve y moderada son causados por mutaciones de sentido erróneo, las cuales generalmente se relacionan con una tasa baja de formación de inhibidores, aunque existen algunas excepciones.[25]

Carga de la enfermedad

- Niños y adultos con inhibidores persistentes del FVIII generalmente tienen mayores tasas de hospitalización,[25] mayores costos de tratamiento,[19] y mayores tasas de mortalidad que quienes no tienen inhibidores.[26] El desarrollo de nuevas terapias sin factor de reemplazo podría reducir esta carga en el futuro.
- Las manifestaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia A leve y moderada e inhibidores son predominantemente hemorragias mucocutáneas, urogenitales y gastrointestinales, parecidas a los síntomas hemorrágicos de pacientes con hemofilia A adquirida (debido a los autoanticuerpos del FVIII).[19] Por consiguiente, el riesgo de complicaciones graves o incluso la muerte debidas a hemorragias graves podrían seguir siendo importantes en estos pacientes. Se ha reportado que la tasa de mortalidad entre pacientes con hemofilia A leve y moderada e inhibidores es cinco veces mayor que entre quienes no tienen inhibidores.[26]
- A pesar de la disponibilidad de terapias sin factor de reemplazo para pacientes que presentan inhibidores, ha habido consenso en que los pacientes con inhibidores deberían someterse a un ensayo de ITI, cuando sea posible, a fin de erradicar el inhibidor.[27]
- La disponibilidad de terapias sin factor de reemplazo (ej.: emicizumab) que son eficaces para la prevención de hemorragias en pacientes con inhibidores del FVIII ha suscitado preguntas respecto a si tales agentes deberían usarse antes, durante, después o en lugar de la ITI. No obstante, este sigue siendo un tema controvertido ya que hay datos insuficientes para responder dicha pregunta.

CUADRO 8-2 Posibles factores de riesgo para la aparición de inhibidores

- Raza[9, 10, 15]
- Historial familiar[9, 10, 15]
- Genotipo, genes reguladores de la respuesta inmunológica[, 16, 17, 20, 25]
- Gravedad de la hemofilia[9, 10, 12, 14, 19, 25]
- Intensidad de la terapia de reemplazo con CFC[9, 12, 14-16, 18, 20]
- Tipo de CFC[6, 16, 21]

Abreviación: CFC, concentrado de factor de coagulación.

Tratamiento de hemorragias

- El tratamiento de hemorragias en pacientes con inhibidores debe realizarse en consulta con un centro de tratamiento de hemofilia y personal experimentado en el manejo de inhibidores.[7, 28] (Véase el *Cuadro 8-3*.)
- La selección del producto de tratamiento debería basarse en el título del inhibidor, en la respuesta clínica al producto, en el sitio y la naturaleza de la hemorrigia,[7, 29] y en la disponibilidad de producto según el país.

RECOMENDACIÓN 8.3.1:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII que presenten una hemorragia aguda, la FMH recomienda que la elección del tratamiento dependa de si el inhibidor es de alta o de baja respuesta.** **BC**

Opciones terapéuticas para pacientes con inhibidores del FVIII

Terapia de reemplazo con CFC

- Para inhibidores de baja respuesta se prefiere la terapia de reemplazo con CFC de FVIII para hemorragias agudas, si se lograran niveles cuantificables de factor .[7, 29, 30] Es necesario un cuidadoso monitoreo de la eficacia clínica ya que podrían requerirse dosis mayores para lograr la hemostasia.
- Cuando no haya un algoritmo de dosificación racional y validado se utiliza la siguiente fórmula para calcular la cantidad de FVIII necesario como dosis de carga para neutralizar el inhibidor[31]:
  - [peso corporal (kg) × 80 × [(1 – hematocrito) × título del anticuerpo (UB)]
- Se agregan 50 UI/kg adicionales por arriba de la dosis de carga calculada para lograr una actividad cuantificable del FVIII.[31]
- Los niveles de FVIII deberían medirse 15 minutos después de completarse el bolo, y será necesario hacer ajustes para alcanzar los niveles objetivo ya que hay considerable variación individual.[31]
- En caso de inhibidores de alta respuesta, para el tratamiento de hemorragias debería usarse la terapia con agentes de desvío [factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) o concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)] o FVIII porcino.

RECOMENDACIÓN 8.3.2:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que presenten hemorragias agudas, la FMH recomienda concentrado de FVIII para quienes tengan inhibidores de baja respuesta, y un agente de desvío [factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) o concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)] para quienes tengan inhibidores de alta respuesta.**
- **Observación: En el caso de quienes reciban tratamiento profiláctico con terapia sin factor (ej.: emicizumab), la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa debido al riesgo de microangiopatía trombótica cuando se utilizan CCPa con emicizumab.**
- **Observación: En pacientes que reciban emicizumab y a quienes se administre concentrado de FVIII, la FMH recomienda ensayos cromogénicos de FVIII con reactivo bovino (FX bovino en kit reactivo) para medir la actividad plasmática del FVIII:C y los niveles de titulación del inhibidor.**

CUADRO 8-3 Tratamiento de hemorragias agudas en pacientes con hemofilia A e inhibidores

Hemofilia A	Inhibidores de baja respuesta	Inhibidores de alta respuesta
Agente	• FVIII[31 a]	• rFVIIa o CCPa[33, 40, 47 b] o FVIII[39 c]
Monitoreo	• Ensayo de actividad del FVIII (FVIII:C)	• Ensayo de tromboelastografía o de generación de trombina[46 d]

Abreviaciones: CCPa, concentrado de complejo protrombínico activado; FVIII, factor VIII; FVIII:C, actividad del FVIII; rFVIIa, factor VIIa recombinante activado.

[a] Requerirá dosificaciones más altas y más frecuentes si la vida media se acorta.

[b] En pacientes que reciben tratamiento profiláctico con emicizumab, el CCPa debería evitarse o usarse con precaución y en dosis más bajas debido al riesgo de microangiopatía trombótica (advertencia en recuadro negro en el empaque del medicamento). También se exhorta a tener precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos debido al riesgo de infarto al miocardio o embolismo pulmonar.

[c] Puede considerarse el FVIII en pacientes con inhibidores de alta respuesta, que al momento tengan un inhibidor de título bajo, siempre que se realice un estrecho monitoreo a fin de evitar una respuesta anamnésica.

[d] El ensayo de generación de trombina no constituye un monitoreo de vanguardia y no está disponible en muchos laboratorios, pero se utiliza cada vez más para valorar la respuesta.

- **Observación: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (*non-STEMI* por su sigla en inglés) y embolismo pulmonar. BC**

- Para pacientes con inhibidores de alta respuesta cuyos títulos hayan descendido a niveles bajos o indetectables puede usarse la terapia de reemplazo con CFC de FVIII en una emergencia, durante hasta 3-5 días, en dosis más frecuentes debido a la vida media más corta, hasta que ocurra una respuesta anamnésica. Cuando esta se presenta, generalmente ya no es eficaz continuar el tratamiento con CFC de FVIII,[7, 29] y se requiere terapia con agentes de desvío. Esto subraya la necesidad de un estrecho monitoreo del FVIII.
- La terapia de sustitución del factor, el emicizumab, se utiliza cada vez más para prevenir hemorragias en pacientes con inhibidores del FVIII.[32, 33] Este agente es eficaz para *prevenir* hemorragias (profilaxis) en pacientes con hemofilia A e inhibidores, pero no está indicado para el *tratamiento* de hemorragias. Por ende, las hemorragias entre dosis de tratamiento requieren tratamiento con CFC de FVIII (para inhibidores de baja respuesta) como se describe arriba, o con agentes hemostáticos de desvío (para inhibidores de alta respuesta), como se describe abajo. Entre los agentes de desvío convencionales se cuentan el rFVIIa y el CCPa, cuya eficacia se ha demostrado tanto para el tratamiento profiláctico[34, 35] como para el tratamiento de hemorragias.

Agentes hemostáticos de desvío convencionales

- El tratamiento con agentes de desvío generalmente consiste en una dosis de CCPa o dos dosis de rFVIIa. La eficacia de dos dosis de rFVIIa (90-270 µg/kg) o de una dosis de CCPa (75-85 unidades/kg) es equiparable para el tratamiento de hemorragias articulares.[36] Sin embargo, cabe señalar que algunos pacientes podrían responder mejor a un agente que a otro, destacando la necesidad de individualizar la terapia.[30, 36] (Véase el *Cuadro 8-3*.)
- Si la hemostasia fuera insatisfactoria con rFVIIa o CCPa como agentes únicos, estos pueden alternarse cada 6 horas.[37, 38] (Véase el *Cuadro 8-4*.)
- El tratamiento combinado/secuencial con agentes de desvío solo debería administrarse en centros de tratamiento con amplia experiencia en el manejo de pacientes con inhibidores; se requiere un estrecho monitoreo para evitar trombosis y coagulación intravascular diseminada.
- Se calcula que el CCPa da lugar a una respuesta anamnésica en aproximadamente 30% de los pacientes con inhibidores del FVIII debido a la presencia de FVIII en el CCPa.[39]
- Si bien el rFVIIa o el CCPa pueden usarse para el tratamiento de hemorragias en pacientes tanto con hemofilia A como con hemofilia B con inhibidores, ha habido preocupación respecto al uso de CCPa, que contiene FIX, en pacientes con inhibidores del FIX que manifiestan anafilaxia al FIX. Esto, sin embargo, no es un problema para pacientes con inhibidores del FVIII.
- ***Precaución*:** Podría presentarse trombosis o microangiopatía trombótica en pacientes que reciben emicizumab y que también reciben CCPa.[33, 40] Por ende, el CCPa debería evitarse en pacientes que reciban emicizumab, excepto en pacientes que no respondan al rFVIIa o cuando el rFVIIa no esté disponible, y con dosificaciones de CCPa que no rebasen 50 UI/kg y no más de 100 UI/kg totales por día.

RECOMENDACIÓN 8.3.3:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores de baja respuesta que presenten una hemorragia aguda, la FMH recomienda un producto que contenga FVIII o, si la respuesta hemostática fuera inadecuada, la FMH recomienda rFVIIa o CCPa. Para quienes reciban tratamiento profiláctico con emicizumab y presenten una hemorragia aguda, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa, a fin de evitar el riesgo de microangiopatía trombótica.**
- **Observación: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio *non-STEMI* y embolismo pulmonar.**
- **Observación: La FMH recomienda ensayos cromogénicos de FVIII con reactivo bovino (FX bovino en kit reactivo) para medir la actividad plasmática del FVIII:C y los niveles de titulación del inhibidor. BC**

RECOMENDACIÓN 8.3.4:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII de alta respuesta que reciban emicizumab y presenten una hemorragia aguda, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa, afín de evitar el riesgo de microangiopatía trombótica.**
- **Observación: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica,**

CUADRO 8-4 Terapia secuencial con agentes de desvío alternando rFVIIa y CCPa[37]

6:00 a. m.	90 µg/kg rFVIIa
9:00 a. m.	50 U/kg CCPa
12:00 p. m.	90 µg/kg rFVIIa
3:00 p. m.	50 U/kg CCPa
6:00 p. m.	90 µg/kg rFVIIa
9:00 p. m.	50 U/kg CCPa
12:00 a. m.	90 µg/kg rFVIIa
3:00 a. m.	50 U/kg CCPa
6:00 a. m.	90 µg/kg rFVIIa

Abreviaciones: CCPa, concentrado de complejo protrombínico activado; rFVIIa, factor VIIa recombinante.

inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio *non-STEMI* y embolismo pulmonar.

- **Observación: La FMH recomienda ensayos cromogénicos de FVIII con reactivo bovino (FX bovino en kit reactivo) para medir la actividad plasmática del FVIII:C y los niveles de titulación del inhibidor. BC**

Emicizumab

- La terapia sustitutiva de factor, el emicizumab, es un anticuerpo monoclonal biespecífico que imita al FVIII y que está aprobada para la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia A, con y sin inhibidores. Los pacientes que reciban emicizumab y que presentan hemorragias ientre dosis de tratamiento requieren tratamiento episódico con CFC de FVIII o con agentes hemostáticos de desvío, como se describe arriba.
- Varios ensayos clínicos de fase 3 y la experiencia poscomercialización han demostrado que el emicizumab constituye un tratamiento profiláctico eficaz en niños y adultos con inhibidores.[33, 41-43] Dado que el emicizumab se inyecta de manera subcutánea cada 1, 2 o 4 semanas, la carga de la profilaxis es mucho menor que con los agentes de desvío. El emicizumab reduce la morbilidad, las complicaciones y las hospitalizaciones, además de ser rentable.[41]
- La dosificación profiláctica con emicizumab consiste en un periodo de inducción con 3.0 mg/kg/semana, durante 4 semanas, mediante inyección subcutánea. Después de esto, 1.5 mg/kg/semana, o esquemas de dosificación alternos que incluyen 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas.[41–44]
- Dado que el emicizumab interfiere con la medición de la actividad del FVIII:C y de los inhibidores del FVIII usando el ensayo de FVIII de una etapa, se utiliza un ensayo cromogénico específico con reactivos bovinos para detectar inhibidores del FVIII.[45, 46]

RECOMENDACIÓN 8.3.5:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab, la FMH recomienda ensayos cromogénicos con reactivo bovino (FX bovino en kit reactivo) para monitorear los niveles del inhibidor. BC**

- Se recomienda el monitoreo estrecho de la respuesta clínica al emicizumab y el monitoreo de laboratorio del nivel de titulación del inhibidor mediante un ensayo cromogénico Bethesda usando reactivos bovinos.
- En pacientes que reciban emicizumab y tengan factores de riesgo trombóticos, ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica o inflamación, el rFVIIa debería usarse con precaución debido al riesgo potencial de infarto agudo al miocardio *non-STEMI* y embolismo pulmonar.[47]

RECOMENDACIÓN 8.3.6:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciben emicizumab, la FMH recomienda estrecho monitoreo clínico a fin de evitar trombosis, reacciones adversas y microangiopatía trombótica.**
- **Observación: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio *non-STEMI* y embolismo pulmonar. BC**

RECOMENDACIÓN 8.3.7:

- **Dado que el emicizumab se utiliza para la prevención, y no para el tratamiento, de hemorragias agudas en pacientes con hemofilia A e inhibidores, la FMH recomienda la terapia de reemplazo con factor de coagulación para el tratamiento de hemorragias agudas. BC**

RECOMENDACIÓN 8.3.8:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y que presenten una hemorragia aguda, la FMH recomienda terapia de reemplazo con factor de coagulación, inclusive FVIII para quienes tengan inhibidores de baja respuesta; la FMH prefiere**

el rFVIIa por sobre el CCPa para quienes tengan inhibidores del FVIII de alta respuesta debido al riesgo de microangiopatía trombótica.

- **Observación: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio *non-STEMI* y embolismo pulmonar.** BC

RECOMENDACIÓN 8.3.9:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y presenten una hemorragia aguda, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa debido al riesgo de microangiopatía trombótica.**
- **Observación: La FMH sugiere seguir las advertencias del recuadro negro para el emicizumab y mantener la vigilancia, conforme se presentan nuevas pruebas científicas.**
- **Observación: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio *non-STEMI* y embolismo pulmonar. Los riesgos trombóticos podrían perdurar hasta 6 meses, durante los cuales podrían persistir los niveles plasmáticos de emicizumab.** BC

Terapias en ensayos clínicos

- El rFVIIa de vida media prolongada podría desempeñar un papel en el tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia e inhibidores, si bien las investigaciones han sido *in vitro* y ensayos clínicos de primeras fases.[48, 49]
- Las terapias sin factor, como el fitusirán, un agente experimental de ARN interferente pequeño dirigido a la antitrombina (ARNip-AT),[50] y a inhibidores de la vía del factor tisular (anti-IVFT),[51] se encuentran en ensayos clínicos para la prevención de hemorragias en pacientes con inhibidores. No se espera que estos agentes resulten eficaces para el tratamiento episódico de hemorragias.

Cirugía y procedimientos invasivos

- Antes de cirugías y procedimientos invasivos se recomiendan pruebas de detección de inhibidores para pacientes con hemofilia de todo tipo de gravedad. Deben tomarse precauciones particulares en pacientes con hemofilia e inhibidores que se sometan a cirugías: Deben determinarse y planificarse por adelantado la cobertura con factor, el tratamiento con agentes de desvío y el seguimiento.
- Se requiere un monitoreo estrecho de la respuesta a la terapia con agentes de desvío, específicamente el monitoreo de la seguridad, es decir, que no se presenten trombosis o coagulopatía consuntiva.
- Una vez que se logre y se mantenga la hemostasia bajo el régimen seleccionado durante 3-5 días, estos agentes pueden disminuirse paulatinamente durante 1-3 semanas. No obstante, se reconoce que la dosis y su disminución paulatina deben personalizarse para cada paciente, ya que existe variabilidad en la respuesta individual a la terapia con agentes de desvío.
- Para cirugías y procedimientos invasivos, la infusión continua con dosis ajustadas constituye otra opción, para la cual debería calcularse la depuración diariamente, y las dosis ajustarse con base en esta.[52]
- En pacientes que presenten una respuesta deficiente a un solo agente de desvío debería considerarse el tratamiento combinado/secuencial con dos agentes de desvío. El uso secuencial (es decir, alternar rFVIIa y CCPa cada 3 horas) ha demostrado una mejor eficacia que la terapia con un solo agente de desvío, y permite una dosis total diaria menor de CCPa,[37, 38] con una posible reducción del riesgo trombótico. Los regímenes secuenciales solamente deberían administrarse en centros de tratamiento con amplia experiencia en el manejo de pacientes con hemofilia e inhibidores, con un estrecho monitoreo para prevenir trombosis y coagulación intravascular diseminada. (Véase el *Cuadro 8-4*.)

RECOMENDACIÓN 8.3.10:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII de baja respuesta que se sometan a cirugía o a un procedimiento invasivo, la FMH sugiere dosificaciones más altas y más frecuentes que las usuales de un producto de FVIII, dada la corta vida media del FVIII.**
- **Observación: La FMH también reconoce la infusión continua de FVIII con dosis ajustadas como una opción.** BC

RECOMENDACIÓN 8.3.11:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII de alta respuesta que se sometan a cirugía o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda terapia con un agente de desvío (rFVIIa o CCPa) a discreción del médico. Si el tratamiento con un solo agente de desvío no resultara eficaz, el tratamiento secuencial con agentes de desvío, es decir, alternar rFVIIa con CCPa,**

constituye otro enfoque terapéutico. La FMH también recomienda un estrecho monitoreo clínico para evitar trombosis. BC

RECOMENDACIÓN 8.3.12:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y que se sometan a cirugía o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda un producto que contenga FVIII para quienes tengan inhibidores de baja respuesta. La FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa para quienes tengan inhibidores de alta respuesta debido al riesgo de microangiopatía trombótica. La FMH no hace recomendaciones específicas en cuanto a dosis, frecuencia o duración, ya que los datos existentes son insuficientes.**
- **Observación: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio *non-STEMI* y embolismo pulmonar.** BC

RECOMENDACIÓN 8.3.13:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y se sometan a una cirugía menor o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda ya sea terapia de reemplazo de factor de coagulación con dosis bajas o ningún tipo de terapia.**
- **Observación: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio *non-STEMI* y embolismo pulmonar.** BC

RECOMENDACIÓN 8.3.14:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y se sometan a una cirugía mayor o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda un estrecho monitoreo clínico para evitar trombosis, coagulopatía consuntiva o microangiopatía trombótica.** BC

RECOMENDACIÓN 8.3.15:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban terapia con agentes de desvío, la FMH recomienda monitoreo clínico y considerar el monitoreo de laboratorio con pruebas de generación de trombina y otras pruebas de coagulación, si bien son necesarios más datos para recomendar estas últimas.** BC

Inducción de la inmunotolerancia

- La erradicación de inhibidores mediante la inducción de la inmunotolerancia tiene éxito en el 70%-80% de los pacientes con hemofilia A grave.[53-55]
- La respuesta a la ITI podría ser menos favorable en pacientes con hemofilia A leve o moderada.[7, 17]

RECOMENDACIÓN 8.3.16:

- **Para pacientes con hemofilia A que presenten inhibidores persistentes de baja respuesta, la FMH sugiere que se considere la inducción de la inmunotolerancia (ITI).** BC

- La ITI exitosa se define como un título Bethesda persistentemente negativo, acompañado de farmacocinética normal, incluyendo una recuperación de factor de >66% y vida media de >6 horas para CFC de FVIII de vida media estándar. Una vez logrado el éxito de la ITI puede iniciarse o reiniciarse la profilaxis con FVIII.
- Existe consenso general en cuanto a que el fracaso de la ITI constituye la imposibilidad de lograr una tolerancia exitosa dentro de los 2-3 años siguientes al inicio del régimen de ITI.[27]

RECOMENDACIÓN 8.3.17:

- **Para pacientes con hemofilia A e inhibidores persistentes en quienes no funcionó la terapia de la inducción a la inmunotolerancia (ITI) o que nunca se han sometido a ella, la FMH recomienda la profilaxis con emicizumab por sobre la profilaxis con agentes de desvío (rFVIIa o CCPa), dado que el emicizumab es más eficaz para prevenir hemorragias y es más fácil de usar, ya que se administra semanalmente y por vía subcutánea.** BC

- Cuándo iniciar la ITI ha sido tema de debate. Datos de registros de los años noventa y los años dos mil mostraron que el éxito fue más elevado cuando la ITI se inició en pacientes con títulos bajos de inhibidores (<10 UB). Por ende, los médicos adoptaron una política de iniciar la ITI hasta que los títulos del inhibidor descendieran a <10 UB. No obstante, más recientemente, los médicos están empezando la ITI inmediatamente después de la detección del inhibidor, sin importar el título, con una buena respuesta.[56]
- Todavía no se ha definido el régimen óptimo (producto o dosis) para la ITI. En el Ensayo Internacional de ITI no hubo diferencia en la eficacia entre un régimen de dosis baja/frecuencia baja (50 UI/kg de FVIII, 3 veces a la semana) y un régimen de dosis alta/frecuencia alta (200 UI/kg diariamente), pero el régimen con dosis baja/

frecuencia baja requirió un periodo más largo para lograr la tolerancia, y se presentaron más hemorragias durante dicho periodo, particularmente durante los primeros 3-6 meses de la ITI. Por este motivo, el ensayo se detuvo de manera precoz,[57] con la subsecuente preferencia médica por el régimen de dosis alta/frecuencia alta.

- Mientras se sometan a la ITI, si los pacientes presentaran hemorragias frecuentes, puede instituirse la profilaxis con agentes de desvío (rFVIIa, CCPa) o con emicizumab. La profilaxis con emicizumab está relacionada con una reducción considerablemente mayor de las tasas de hemorragia que la profilaxis con agentes de desvío.[33]
- Con la profilaxis con emicizumab podría ser posible retrasar o evitar la ITI en su totalidad, dadas las muy bajas tasas de hemorragia observadas con este agente, pero la controversia persiste y los datos son escasos. (Véase la sección *Opciones terapéuticas para pacientes con inhibidores del FVIII – Emicizumab*, arriba.)
- Existen pocos datos sobre el uso de terapias de factor de vida media prolongada o de terapias auxiliares sin factor para la ITI. Datos preliminares de una pequeña serie de casos y estudios de observación han demostrado que los CFC de vida media prolongada son eficaces en algunos pacientes con inhibidores, incluso en quienes tienen inhibidores de alta respuesta, y en quienes anteriormente no había funcionado la ITI con CFC de vida media estándar, o en quienes nunca se había inducido la inmunotolerancia, además de que podría acortar la duración de la ITI.[17, 59, 60] Datos de una pequeña serie de casos encontraron que 100 UI/kg de FVIII, tres veces a la semana, además de la profilaxis con emicizumab resultan seguros y se relacionan con una reducción en el título del inhibidor.[61] Se requieren estudios aleatorios más amplios para confirmar estos hallazgos.
- Debido a que la ITI requiere infusiones frecuentes (hasta una vez al día), generalmente también es necesario un buen acceso venoso. En niños pequeños con venas pequeñas y/o acceso inadecuado, por lo general se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) para la ITI. No obstante, el uso del DAVC está relacionado con complicaciones tales como infecciones, y/o trombosis. Por este motivo, el emicizumab, que se administra por vía subcutánea y no requiere acceso IV, ha sido considerado una opción más sencilla que la ITI estándar, además de que podría permitir infusiones de CFC de FVIII de menor dosis/menor frecuencia cuando se utiliza junto con la ITI o en lugar de la ITI, aunque esto no está comprobado. Lo anterior sigue siendo controvertido ya que no hay datos relacionados con el riesgo de inhibidores cuando se requiere terapia de reemplazo episódica con CFC para hemorragias entre dosis de tratamiento durante la profilaxis con emicizumab.
- Se desconoce si el emicizumab debiera iniciarse antes, durante, después o en lugar de la ITI,[62] y se necesitarán ensayos clínicos para responder esta pregunta. Dado que el emicizumab difiere bioquímicamente del FVIII, todavía hay muchas preguntas sobre su impacto a largo plazo en la patología articular, su inmunogenicidad, y su rentabilidad en pacientes sin inhibidores.
- Si bien ha habido interés en el uso de terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras en pacientes con hemofilia e inhibidores, el papel de estos agentes todavía no está definido y, dado que no hay consenso respecto a estos para el tratamiento de pacientes con inhibidores, se necesitan ensayos clínicos.

Profilaxis con FVIII después de la ITI

- Después de la ITI exitosa en pacientes con hemofilia A e inhibidores debería iniciarse la profilaxis con FVIII, con un estrecho monitoreo de la respuesta clínica.
- Por lo menos un CFC de vida media prolongada, el rFVIIIFc, se ha evaluado por su potencial tolerogénico en la prevención de formación de inhibidores y en la inducción de la inmunotolerancia. En estos momentos, los datos sobre el impacto de las terapias de vida media prolongada son limitados.[58, 60, 63]

Cambio de productos

- Si bien existe controversia respecto a la formación de inhibidores en quienes cambian de productos de CFC, habiendo pocos reportes de casos, los datos de estudios amplios indican que no hay pruebas que apoyen la existencia de un mayor riesgo.[64-66]

RECOMENDACIÓN 8.3.18:

- **Para pacientes con hemofilia A que cambien a otro tipo o marca de producto de factor, la FMH no tiene preferencia por la elección de un tipo específico de terapia, dado que las pruebas científicas actuales indican que el cambio de productos no incrementa el riesgo de formación de inhibidores.**
- **Observación: La FMH exhorta la selección de productos con base en las ventajas potenciales, tales como una administración más sencilla, seguridad, eficacia y preferencias personales.**
- **Observación: La FMH apoya la recolección de datos prospectivos sobre formación de inhibidores por producto, particularmente antes y después de cambiar de productos.** **BC**

RECOMENDACIÓN 8.3.19:

- **Para pacientes con hemofilia A grave e inhibidores, la FMH recomienda la profilaxis con emicizumab por sobre la profilaxis con agentes de desvío, a fin de reducir episodios hemorrágicos, dado que el emicizumab parece ser superior a la profilaxis con agentes de desvío.**

8.4 | Hemofilia B e inhibidores del FIX

Factores de riesgo genéticos y ambientales

- Los inhibidores del FIX se observan casi exclusivamente en pacientes con hemofilia B grave y muy raramente en las formas más leves del trastorno.[67]
- Los inhibidores en pacientes con hemofilia B son poco comunes y ocurren principalmente en quienes tienen variantes nulas, en las que no se produce factor de coagulación endógeno, en la mayoría de los casos debido a variantes de grandes supresiones, de cambio de marco, y sin sentido.[67, 68] No existe una predilección ancestral conocida para la formación de inhibidores en la hemofilia B.
- Se cree que la formación de inhibidores en la hemofilia B no está relacionada con el tipo de CFC de FIX, y se ha reportado igualmente en quienes reciben CFC de FIX tanto derivados de plasma como recombinantes.

Incidencia de inhibidores

- La formación de inhibidores en pacientes con hemofilia B ocurre con poca frecuencia, con una incidencia acumulativa de hasta 5%.[69, 70]
- La formación de un inhibidor del FIX se considera la complicación más grave en pacientes con hemofilia B[9] debido no solamente a la pérdida de respuesta al FIX de reemplazo, sino también a los riesgos relacionados de anafilaxis y síndrome nefrótico.[67]
- La detección de inhibidores en la hemofilia B es similar a la de la hemofilia A, con la mayoría de los inhibidores presentándose después de una mediana de 9-11 exposiciones, y antes de 20 exposiciones, generalmente antes de los 2 años de edad.[18]
- Las estrategias de tratamiento para inhibidores del FIX son similares a las usadas para inhibidores del FVIII; se enfocan específicamente al control de la hemostasia y a la erradicación del inhibidor.
- Se recomienda que, debido a la gravedad de las complicaciones, los pacientes con hemofilia B reciban un seguimiento estrecho y se sometan a pruebas de detección de inhibidores por lo menos cada 6-12 meses después del inicio de la terapia de reemplazo con CFC, y posteriormente de manera anual.

Carga de la enfermedad

Reacción anafiláctica al FIX

- La formación de inhibidores en pacientes con hemofilia B está generalmente relacionada con una carga de la enfermedad similar a la de la hemofilia A, pero también podría estar relacionada con una reacción alérgica a los CFC de FIX. La anafilaxis se presenta en 50% de los pacientes con hemofilia B e inhibidores,[20] y más frecuentemente en quienes tienen mutaciones nulas. Tales reacciones podrían ser el primer síntoma de formación de inhibidores del FIX.[67]
- Los pacientes recién diagnosticados con hemofilia B grave, particularmente quienes tienen un historial familiar de hemofilia B grave con inhibidores y/o con variantes genéticas que los predisponen a la formación de inhibidores, deberían recibir tratamiento en un entorno médico u hospitalario que pueda atender reacciones alérgicas graves durante las primeras 10-20 exposiciones a CFC de FIX, con equipo de emergencia disponible para el tratamiento de la anafilaxis.[67] Las reacciones también podrían presentarse posteriormente, pero podrían ser menos graves.[20, 71]

RECOMENDACIÓN 8.4.1:

- **Para pacientes con hemofilia B que presenten una reacción anafiláctica a la terapia con FIX, la FMH recomienda pruebas de detección de inhibidores del FIX, ya que una reacción alérgica podría ser el primer signo de la formación de inhibidores.** BC

RECOMENDACIÓN 8.4.2:

- **Para pacientes con hemofilia B y un historial familiar de inhibidores o factores de riesgo para la formación de inhibidores, la FMH recomienda el monitoreo de las infusiones iniciales en un entorno médico u hospitalario que pueda atender reacciones alérgicas graves.** BC

RECOMENDACIÓN 8.4.3:

- **Para pacientes con hemofilia B que presenten una reacción anafiláctica a la terapia con FIX, la FMH recomienda pruebas para detectar síndrome nefrótico, ya que este es más común en pacientes con inhibidores del FIX que tienen reacciones alérgicas al FIX.** BC

RECOMENDACIÓN 8.4.4:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción alérgica / anafiláctica a la terapia**

con FIX, la FMH recomienda el uso de rFVIIa para el tratamiento de hemorragias agudas, pero está en contra del uso de CCPa, ya que contiene FIX y podría causar o empeorar una reacción alérgica.

- **Observación: Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción alérgica a la terapia con FIX, la FMH señala que no hay datos suficientes para recomendar la desensibilización mediante pequeñas dosis de FIX repetidas, por vía ya sea intravenosa o subcutánea, y reconoce que en algunas personas este método podría empeorar una reacción alérgica o provocar anafilaxis. De llevarse a cabo, la desensibilización al FIX debería realizarse con precaución y exclusivamente bajo la estrecha supervisión de expertos.** **BC**

RECOMENDACIÓN 8.4.5:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción anafiláctica a la terapia con FIX, la FMH recomienda terapia de desvío con rFVIIa por sobre CCPa, dado que el CCPa contiene FIX y podría causar o empeorar una reacción alérgica.** **BC**

Tratamiento de hemorragias

- El tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia e inhibidores debe realizarse en consulta con un centro de tratamiento de hemofilia y personal experimentado en el tratamiento de inhibidores.[7, 28]
- El tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia B e inhibidores debería ser individualizado.[67] La elección del producto de tratamiento debería basarse en el título del inhibidor, en la respuesta clínica al producto, en las reacciones a infusiones previas, en el sitio y la naturaleza de la hemorragia,[7, 29] y en la disponibilidad de productos según el país.

RECOMENDACIÓN 8.4.6:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una hemorragia aguda, la FMH recomienda que el tratamiento dependa de si el inhibidor es de alta o baja respuesta, y de si hubiera un historial de reacciones alérgicas.** **BC**

Opciones terapéuticas para pacientes con inhibidores del FIX

Terapia de reemplazo con CFC

- Para quienes presenten inhibidores de baja respuesta puede usarse terapia de reemplazo con CFC de FIX específicos, si hubiera una neutralización adecuada del inhibidor para controlar la hemorragia. Debido a que podrían presentarse reacciones alérgicas y anafilácticas en hasta el 50% de los pacientes con hemofilia B e inhibidores,[20] es indispensable un monitoreo estrecho.

RECOMENDACIÓN 8.4.7:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores del FIX de baja respuesta, la FMH recomienda el uso de un producto que contenga FIX para el tratamiento de hemorragias agudas, siempre y cuando no haya reacción alérgica al FIX.** **BC**

- Para pacientes con hemofilia B e inhibidores de alta respuesta o para quienes tengan inhibidores de baja respuesta y presenten reacciones alérgicas o anafilácticas puede usarse el agente de desvío rFVIIa para controlar la hemorragia. Dado que el CCPa contiene FIX, este podría desencadenar o empeorar una respuesta alérgica o anafiláctica; por este motivo, el CCPa debería evitarse en pacientes con hemofilia B. Sin embargo, si no se presentara dicha reacción, el CCPa ha demostrado una eficacia similar para el control de hemorragias agudas.[27]

RECOMENDACIÓN 8.4.8:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores de alta respuesta, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa para el tratamiento de hemorragias agudas, dado que el CCPa contiene FIX y podría causar o empeorar reacciones alérgicas.** **BC**

Agentes hemostáticos de desvío convencionales

- Los agentes hemostáticos alternos para la prevención de hemorragias espontáneas o traumáticas (profilaxis) en pacientes con hemofilia B e inhibidores son el rFVIIa o, si no hubiera reacción alérgica/anafiláctica al FIX, el CCPa.[34, 47, 60, 72, 73]
- La profilaxis con agentes de desvío en pacientes con inhibidores no es tan eficaz ni tan conveniente como la profilaxis con factor estándar en pacientes sin inhibidores.[72]
- Para la hemostasia, la terapia con el agente de desvío rFVIIa constituye el método habitual. En general, el CCPa puede incrementar el riesgo de anafilaxis debido a que contiene FIX, y debería evitarse en pacientes con hemofilia B e inhibidores (véase arriba). Ambos agentes son eficaces en el tratamiento del 90% de las hemorragias musculoesqueléticas y pueden usarse para profilaxis mayor y menor.[34, 72] (Véase el *Cuadro 8-5*.)
- Dado que no hay ensayos de laboratorio confiables para monitorear la terapia con agentes de desvío se recomienda

el monitoreo cuidadoso de niveles de hemoglobina, pérdida de sangre, sanación de la herida, y respuesta clínica, inclusive resultados reportados por pacientes y comentarios subjetivos del paciente.

RECOMENDACIÓN 8.4.9:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que utilicen terapia con agentes de desvío, la FMH recomienda monitoreo clínico y considerar el monitoreo de laboratorio con pruebas de generación de trombina y otras pruebas de coagulación, si bien son necesarios más datos para recomendar estas últimas.** BC

Terapias en ensayos clínicos

- Varias terapias sin factor emergentes se encuentran en ensayos clínicos para la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia B e inhibidores, entre ellas el fitusirán (siRNA-AT3)[50] y terapias anti-IFVT.[51, 74] Estas terapias podrían ofrecer una vía de administración menos invasiva y/o de menor frecuencia de dosificación y, de resultar seguras y eficaces, podría adoptarse su uso.
- Se encuentra en las primeras fases de ensayo clínico un rFVIIa de vida media prolongada con hemostasia *in vitro*,[48] para la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia B e inhibidores.[49] Esta terapia podría reducir la frecuencia de la dosificación y, de resultar segura y eficaz, podría adoptarse su uso.[49]

Inducción de la inmunotolerancia

- Debido a que la prevalencia de inhibidores es baja en la hemofilia B, la experiencia con la ITI es limitada. Los principios del tratamiento son similares a los de la hemofilia A, pero la tasa de éxito es menor, particularmente en pacientes que presentan una reacción alérgica al FIX. Estos últimos requerirán desensibilización al FIX antes de intentarse la ITI, aunque existen pocos datos disponibles sobre la eficacia o la seguridad de este enfoque.
- Los pacientes con hemofilia B e inhibidores y un historial de reacciones alérgicas graves al FIX podrían presentar síndrome nefrótico, que podría ser irreversible. En algunos pacientes que se someten a la ITI podría presentarse síndrome nefrótico; se requiere un monitoreo estrecho, incluso después de haber completado la ITI, ya que el síndrome nefrótico podría persistir.
- Existen pocas pruebas científicas sobre si iniciar la ITI en pacientes con hemofilia B después de la detección de un inhibidor o cuándo hacerlo. No obstante, algunos han iniciado un régimen con FIX de altas dosis/alta frecuencia hasta lograr la tolerancia; es decir, el título del inhibidor es persistentemente negativo y la recuperación del factor y la vida media vuelven a ser normales. Sin embargo, no hay pruebas de sustento, y este enfoque está basado en la experiencia con el tratamiento de inhibidores de la hemofilia A. El monitoreo clínico y de laboratorio es importante, especialmente para detectar reacciones alérgicas o síndrome nefrótico.
- Se sabe poco acerca del papel de los agentes inmunosupresores en pacientes con hemofilia B e inhibidores debido a que hay pocos datos disponibles; por ende, no existe un consenso en cuanto a su uso en estos pacientes.

RECOMENDACIÓN 8.4.10:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores, la FMH no puede hacer una recomendación sobre el uso de la inducción a la inmunotolerancia, dado que la experiencia con la ITI en la hemofilia B es limitada.**
- **Observación: En pacientes con hemofilia B e inhibidores en quienes se intenta la ITI deberían seguirse protocolos de reemplazo de factor con dosis elevadas, similares a**

CUADRO 8-5 Tratamiento de hemorragias agudas en pacientes con hemofilia B e inhibidores

Hemofilia B	Inhibidores de baja respuesta	Inhibidores de alta respuesta
Agentes	• FIX[20, a]	• rFVIIa o CCPa[27 b]
Monitoreo	• Ensayo de actividad del FIX (FIX:C)	• Tromboelastografía o ensayo de generación de trombina[46 c]

Abreviaciones: CCPa, concentrado de complejo protrombínico activado; FIX, factor IX; FVIII, factor VIII; rFVIIa, factor VII recombinante activado.

[a] Requerirá dosificaciones más altas y más frecuentes si la vida media se acorta.

[b] En pacientes con inhibidores del FIX existe un alto riesgo de reacción alérgica y síndrome nefrótico cuando se usan productos que contienen FIX, ej.: CCPa, por lo que se exhorta precaución. No obstante, en quienes presentan reacción alérgica o síndrome nefrótico debidos a productos que contienen FIX debe evitarse el CCPa porque contiene FIX.

[c] El ensayo de generación de trombina no constituye un monitoreo de vanguardia y no está disponible en muchos laboratorios, pero se utiliza cada vez más para valorar la respuesta.

los recomendados para la hemofilia A, considerando de manera importante el uso de la inmunosupresión. Debe señalarse que el riesgo de síndrome nefrótico puede incrementarse con la ITI de dosis altas. BC

Profilaxis con FIX después de la ITI

- Después de una inmunotolerancia exitosa en pacientes con hemofilia B e inhibidores (definida como el retorno de un título del inhibidor persistentemente negativo), debería iniciarse la profilaxis con FIX, acompañada de un estrecho monitoreo de la respuesta clínica.[7]

Cirugía y procedimientos invasivos

- Antes de cirugías y procedimientos invasivos se recomiendan pruebas de detección de inhibidores a pacientes con hemofilia B. Como se señaló anteriormente, en la sección sobre *Tratamiento de hemorragias*, deben tomarse precauciones especiales en pacientes con hemofilia B e inhibidores, entre ellas su monitoreo para evitar reacciones alérgicas y síndrome nefrótico.
- En quienes tengan inhibidores de baja respuesta puede considerarse la cobertura con CFC de FIX estándar si se lograran niveles suficientemente elevados. En quienes tengan inhibidores de alta respuesta o un historial de reacciones alérgicas a los CFC de FIX se recomienda el tratamiento con el agente de desvío rFVIIa, reconociendo el riesgo de provocar o empeorar una reacción alérgica en quienes presenten reacciones alérgicas al FIX cuando reciban tratamiento con CCPa, debido a que contiene FIX.
- Si la hemostasia fuera insatisfactoria con rFVIIa o CCPa usados como agentes únicos, estos pueden alternarse,[37] reconociendo que lo anterior se basa en un pequeño estudio de observación y reconociendo también el riesgo de reacción alérgica o de empeoramiento de una reacción alérgica con el CCPa debido a que contiene FIX.
- Se requiere un estrecho monitoreo perioperatorio de la respuesta clínica a la terapia con agentes de desvío, particularmente para evitar trombosis o coagulopatía consuntiva. (Véase la *Recomendación 8.4.9* sobre monitoreo clínico de la terapia con agentes de desvío, más arriba.)
- Una vez que se logra la hemostasia y se mantiene con un régimen de agentes de desvío durante 3-5 días, el uso de dichos agentes puede reducirse paulatinamente durante una semana o más.

RECOMENDACIÓN 8.4.11:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores de baja respuesta que se sometan a cirugía, la FMH no tiene preferencia sobre el tipo de productos de FIX, pero recomienda una dosificación más frecuente debido a la corta vida media del FIX. BC**

RECOMENDACIÓN 8.4.12:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores del FIX que se sometan a cirugía, la FMH recomienda el rFVIIa por sobre el CCPa, dado que el CCPa contiene FIX y podría provocar o empeorar una reacción alérgica. BC**

RECOMENDACIÓN 8.4.13:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción alérgica al FIX y que se someterán a cirugía, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa, dado que el CCPa contiene FIX y podría provocar o empeorar una reacción alérgica. BC**

RECOMENDACIÓN 8.4.14:

- **Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que se sometan a cirugía o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda un estrecho monitoreo clínico para evitar trombosis o coagulopatía consuntiva. BC**

Cambio de productos

- Si bien existe controversia respecto al riesgo de formación de inhibidores en pacientes con hemofilia B que cambian de productos CFC de FIX, incluso informes de casos poco comunes, faltan pruebas científicas que apoyen la existencia de este riesgo.[64]

RECOMENDACIÓN 8.4.15:

- **Para pacientes con hemofilia B que cambien a otro tipo o marca de producto de factor, la FMH no tiene preferencia en la elección de un tipo de terapia específico, dado que las pruebas científicas actuales indican que el cambio de producto no incrementa el riesgo de formación de inhibidores, pero hacen falta ensayos rigurosamente controlados.**

Referencias

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
2. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):786-793.
3. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):752-759.

4. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia*. 2018;24(2):186-197.
5. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1055-1061.
6. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2054-2064.
7. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006;133(6):591-605.
8. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(3):319-325.
9. Ragni MV, Ojeifo O, Feng J, et al. Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study. *Haemophilia*. 2009;15(5):1074-1082.
10. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia*. 2010;16(5):747-766.
11. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia*. 2009;15(1):227-239.
12. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2224-2231.
13. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia*. 2011;17(1):e202-e210.
14. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J. The natural history of factor VIII: C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study, II: observations on the initial development of factor VIII: C inhibitors. *Blood*. 1988;71(2):344-348.
15. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2003;1(6):1228-1236.
16. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
17. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood*. 2014;124(15):2333-2336.
18. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):968-975.
19. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia*. 1998;4(4):558-563.
20. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia*. 2009;15(5):1027-1031.
21. Carcao M, Re W, Ewenstein B. The role of previously untreated patient studies in understanding the development of FVIII inhibitors. *Haemophilia*. 2016;22(1):22-31.
22. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
23. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593–>Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):930-937.
24. Hashemi SM, Fischer K, Moons KG, van den Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(2):227-233.
25. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
26. Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1217-1225.
27. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*. 2018;180(4):501-510.
28. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
29. Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(3):256-263.
30. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):1-7.
31. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113(1):11-17.
32. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134(24):2127-2138.
33. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
34. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1904-1913.
35. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1684-1692.
36. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109(2):546-551.
37. Seaman CD, Ragni MV. Sequential bypassing agents during major orthopedic surgery: a new approach to hemostasis. *Blood Adv*. 2017;1(17):1309-1311.
38. Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv*. 2019;3(11):1722-1724.
39. Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia*. 2002;8(3):280-287.
40. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
41. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
42. Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv*. 2018;2(20):2780-2782.
43. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44.
45. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotype monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1383-1390.
46. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
47. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt VR, Koepsell SA, Harper JL. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia*. 2020;26:e5-e8.

48. Bar-Ilan A, Livnat T, Hoffmann M, et al. In vitro characterization of MOD-5014, a novel long-acting carboxy-terminal peptide (CTP)-modified activated FVII. *Haemophilia*. 2018;24(3):477-486.
49. Gruppo RA, Malan D, Kapocsi J, et al. Phase 1, single-dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2018;16(10):1984-1993.
50. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
51. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.
52. 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;(2):CD009961.
53. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010;150(5):515-528.
54. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 1):1-22.
55. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015;21(3):365-373.
56. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia*. 2017;23(5):654-659.
57. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335-1344.
58. Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(6):e552-e554.
59. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—a retrospective analysis. *Haemophilia*. 2018;24(2):245-252.
60. Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(6):747-755.
61. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25(5):789-796.
62. Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction. *Blood Adv*. 2018;2(20):2783-2786.
63. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25(4):676-684.
64. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*. 2014;20(2):200-206.
65. Dube E, Bonnefoy A, Merlen C, et al. A prospective surveillance study of inhibitor development in haemophilia A patients following a population switch to a third-generation B-domain-deleted recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2018;24(2):236-244.
66. Coppola A, Marrone E, Conca P, et al. Safety of switching factor VIII products in the era of evolving concentrates: myths and facts. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):563-576.
67. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):578-589.
68. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Assessment of the *F9* genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe *F9* defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):24-33.
69. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-1809.
70. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2020. https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239160
71. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3):494-499.
72. Leissinger CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood*. 2015;126(2):153-159.
73. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(1):65-72.
74. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):743-754.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de Información de apoyo.

9 PROBLEMAS DE TRATAMIENTO ESPECÍFICOS

Jerzy Windyga[1] | Gerard Dolan[2] | Kate Khair[3] | Johnny Mahlangu[4] | Richa Mohan[5] | Margaret V. Ragni[6] | Abdelaziz Al Sharif[7] | Lisa Bagley[8] | R. Sathyanarayanan[9] | Glenn F. Pierce[10] | Alok Srivastava[11]

[1]Departamento de Trastornos Hemostáticos y Medicina Interna, Laboratorio de Hemostasia y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Hematología y Medicina de transfusión, Varsovia, Polonia
[2]Hospitales Guy y St. Thomas, Fideicomiso Fundación NHS, Londres, Reino Unido
[3]Centro para la Investigación de Resultados y Experiencias en Salud Infantil, Unidad de Investigación de Enfermedad y Discapacidad (ORCHID) y Hospital Infantil de la Calle Great Ormond, Londres, Reino Unido
[4]Departamento de Medicina Molecular y Hematología, Universidad de Witwatersrand, Servicio Nacional de Laboratorio de Salud, Johannesburgo, Sudáfrica
[5]Empowering Minds Sociedad para la Investigación y el Desarrollo, Nueva Delhi, India
[6]División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania, EE. UU.
[7]Amman, Jordania
[8]Londres, Reino Unido
[9]Chennai, India
[10]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[11]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

9.1 | Introducción

- A lo largo de sus vidas, las personas con hemofilia y sus familias podrían experimentar una serie de trastornos o problemas de tratamiento relacionados con la salud o con la hemofilia. Entre estos se cuentan hemorragias y complicaciones reproductivas que podrían afectar a portadoras, requerimientos específicos para cirugías y otros procedimientos invasivos, cuestiones psicosociales, una gama de comorbilidades debidas al estilo de vida y al envejecimiento, y otros problemas.
- Dado que el manejo de estos trastornos algunas veces podría resultar complejo, la instrucción orientada a la prevención y/o el tratamiento adecuado de estos problemas, los cuales se abordan en este capítulo, debería ser un tema primario y constante de la colaboración entre personas y familiares afectados por la hemofilia y su equipo de atención médica multidisciplinario.

9.2 | Portadoras

- Las formas más graves de la hemofilia generalmente afectan a los varones; a las mujeres se les ha designado convencionalmente como "portadoras".
- Las portadoras a menudo no presentan síntomas de la hemofilia debido a que, a pesar de tener un gen anormal del *F8* o del *F9* en uno de sus cromosomas X, el otro cromosoma X tiene un gen normal del *F8* o *F9* que generalmente funciona normalmente para producir niveles de factor en el límite inferior del rango normal.
- Un porcentaje de portadoras presenta baja actividad del factor VIII (FVIII) o del factor IX (FIX) debido a la lionización (la supresión aleatoria de uno de los dos cromosomas X; también llamada inactivación del cromosoma X), lo cual podría dar lugar a hemofilia leve, moderada, o incluso grave, en casos poco comunes. Las mujeres sintomáticas deberían recibir un diagnóstico de hemofilia de una gravedad específica, como ocurre en el caso de los varones con hemofilia.

Herencia de la hemofilia

- A una mujer con una variante patogénica del gen *F8* o *F9* se le designa como portadora obligada de la hemofilia. Puede identificarse a las portadoras obligadas como mujeres que tienen un gen de la hemofilia, con base en su historial familiar de hemofilia.

- Las siguientes son portadoras obligadas:
  - cualquier hija biológica de un padre con hemofilia;
  - cualquier madre biológica de un menor con hemofilia que también tenga por lo menos otro familiar con hemofilia (es decir, su hermano, abuelo materno, tío, sobrino o primo) o que sea una portadora conocida de la hemofilia (es decir, su madre, hermana, abuela maternal, tía, sobrina o prima);
  - cualquier madre biológica de dos o más menores con hemofilia.
- Entre las portadoras potenciales se cuentan las siguientes:
  - cualquier hija, hermana, madre, abuela materna, tía, sobrina o prima biológica de una portadora de la hemofilia;
  - la madre biológica de un menor con hemofilia y sin historial familiar de hemofilia o portadoras de la hemofilia conocidas.

Niveles de factor en portadoras

- Las portadoras con niveles de FVIII/FIX dentro del rango normal podrían nunca necesitar terapia de reemplazo de factor. Sin embargo, algunas portadoras con niveles de factor en el rango bajo de lo normal (es decir, por debajo de 50 UI/dL) presentan problemas similares a los de los varones con hemofilia leve (ej.: hemorragias posteriores a extracciones dentales, cirugía o traumatismos), así como problemas específicos a las mujeres, tales como flujo menstrual prolongado o abundante.
- Las portadoras que presentan una mayor tendencia hemorrágica que la que se pronosticaría dado su nivel de factor, como en el caso de los varones, podrían tener un segundo defecto de la coagulación, como una variante genética del factor Von Willebrand (FVW) o un trastorno plaquetario congénito.

RECOMENDACIÓN 9.2.1:

- **Las portadoras de hemofilia, independientemente de su nivel de factor, deberían registrarse en un centro de tratamiento de hemofilia.** **BC**

RECOMENDACIÓN 9.2.2:

- **Las portadoras de hemofilia con niveles bajos de factor deberían recibir tratamiento y manejo igual al que reciben los varones con hemofilia.** **BC**

Pruebas de niveles de factor en portadoras

- Deberían medirse los niveles de factor de todas las parientes cercanas mujeres (madre, hermana o hija) de una persona con hemofilia, particularmente antes de un procedimiento invasivo, parto, o tan pronto como se presenten síntomas hemorrágicos anormales.[1, 2]
- En portadoras potenciales, el diagnóstico debería confirmarse mediante pruebas genéticas, de estar disponibles, ya que los niveles de factor podrían estar por arriba de 50 UI/dL.[3, 4]
- Como resultado de las pruebas de niveles de factor, en algunas portadoras podrían encontrarse niveles consistentes con la hemofilia moderada, o incluso grave, como resultado de la lionización.[5] (Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Cuadro 2-1*.)

RECOMENDACIÓN 9.2.3:

- **Los niveles de FVIII/FIX de todas las portadoras potenciales y obligadas de la hemofilia deberían medirse a fin de determinar sus niveles basales antes de procedimientos mayores, cirugías o embarazo.** **BC**

Síntomas hemorrágicos

- Entre las manifestaciones más comunes presentes en portadoras sintomáticas se cuentan las siguientes:[1]
  - menorragia (flujo menstrual abundante);
  - dismenorrea (dolor durante el periodo menstrual);
  - hemorragia posparto;
  - hemorragia perimenopáusica (sangrado anormal durante la transición previa a la menopausia);
  - sangrado anormal posterior a un traumatismo o después de intervenciones médicas (ej.: extracción dental o cirugía).
- La terapia hormonal es útil para el control del flujo menstrual abundante.[6, 7] Las siguientes son algunas de las opciones:
  - formulaciones orales, subcutáneas o transdérmicas que contienen estrógeno / progesterona / progestina;
  - dispositivo intrauterino (DIU) con levonorgestrel.
- Los antifibrinolíticos orales, ej.: ácido tranexámico (15-25 mg/kg cada 6-8 horas), también pueden ser útiles para el control del flujo menstrual abundante.[8]

Asesoría genética

- La asesoría genética es un componente esencial, pero complejo, de la atención integral para personas y familias con un diagnóstico de hemofilia y para quienes corren el riesgo de padecerla.[9]
- Si bien el alcance y la disponibilidad de los servicios varía dependiendo del país[10] y de los centros de tratamiento de hemofilia específicos,[11] la asesoría genética integral generalmente abarca lo siguiente:[9]

  - recolección y análisis de historiales médicos y familiares a fin de valorar la ocurrencia de la enfermedad;
  - instrucción sobre herencia, pruebas genéticas, tratamiento, prevención, y recursos disponibles, y
  - asesoría para promover decisiones documentadas y la adaptación al riesgo que implica el trastorno.
- La asesoría genética debería tomar en consideración las experiencias y percepciones individuales, así como factores y contextos sociales, culturales y religiosos que pudieran incidir en las decisiones y las opciones relacionadas con su situación genética.
- Los asesores genéticos pueden ayudar a las portadoras de la hemofilia tanto, obligadas como potenciales, a comprender sus riesgos hemorrágicos y genéticos, y a adaptarse a las implicaciones y consecuencias médicas, psicológicas, familiares y reproductivas de su situación genética.[9]
- El principal papel de los consejeros genéticos es instruir a las personas sobre la historia natural de la hemofilia, establecer su árbol genealógico/pedigrí, realizar valoraciones del riesgo relacionadas con la herencia de la hemofilia, facilitar las pruebas genéticas, ayudarlas a procesar e integrar la información genética, y conversar sobre las opciones reproductivas relevantes.[9]
- En lugares donde el acceso a asesores genéticos capacitados es limitado, el centro de tratamiento de hemofilia y los miembros del equipo de atención integral, específicamente médicos, enfermeras y/o profesionales del área psicosocial,[9] con frecuencia asumen la responsabilidad de transmitir importante información genética.[2]

Apoyo psicosocial

- La valoración psicosocial y la asesoría constantes deberían integrarse a la gestión de los casos y a la atención integral de portadoras. Las portadoras podrían necesitar referencias a profesionales del área psicosocial (ej.: psicólogos) para recibir mayor apoyo a fin de enfrentar cuestiones psicosociales o emocionales que pudieran surgir durante el proceso de asesoría genética o en diferentes etapas de la vida.
- La colaboración entre profesionales del área psicosocial y asesores genéticos puede mejorar la atención general de los pacientes.
- Las portadoras podrían experimentar una amplia gama de impactos emocionales y psicosociales, entre ellos sentimientos de culpa, tristeza y autoinculpación en relación con las opciones o consecuencias reproductivas, tales como la transmisión a sus hijos de su variante genética.[12] Tales sentimientos se presentan en varias generaciones de una familia y también podrían tenerlos las abuelas que fueron portadoras y los padres con hemofilia.[12]
- Es importante que centros de tratamiento de hemofilia y proveedores de atención médica (particularmente asesores genéticos y genetistas clínicos), familiares y organizaciones de pacientes estén conscientes de que la experiencia de ser portadora de la hemofilia podría cambiar en las diferentes etapas de la vida, y de que las portadoras podrían necesitar asesoría genética y/o psicosocial más de una vez en la vida.[12]
- Debería implementarse una asesoría genética integral que abarque un sistema formalizado para la instrucción, el tratamiento, el seguimiento y el apoyo médico y psicosocial de largo plazo para las portadoras.[10]

Pruebas genéticas

- Las pruebas genéticas facilitan la identificación de portadoras y el diagnóstico prenatal. De estar disponibles, deberían ofrecerse pruebas genéticas formales a portadoras que sean lo suficientemente maduras para comprender las consecuencias del diagnóstico y otorgar su consentimiento.[13]
- Es importante respetar y estar consciente de las leyes relevantes que gobiernan las pruebas genéticas y los procedimientos de diagnóstico prenatal en el país en el que se proporciona el servicio.
- Véase también el *Capítulo 4: Valoración genética*.

RECOMENDACIÓN 9.2.4:

- **A las portadoras de la hemofilia debería ofrecérseles asesoría que abarque implicaciones y opciones reproductivas. BC**

Diagnóstico prenatal

- El diagnóstico prenatal generalmente se ofrece para ayudar con la planificación reproductiva y la valoración del riesgo. Determinar si un feto varón está afectado por la hemofilia ayuda a padres y proveedores de atención médica a tomar decisiones sobre el manejo del embarazo, tales como parto por cesárea de un feto con enfermedad grave a fin de reducir las posibilidades de hemorragia intracraneal (HIC), y anestesia durante el parto. (Véase el *Capítulo 4: Valoración genética*.)

Planificación prenatal y embarazo

- La gestión de la atención para todas las portadoras embarazadas debería abarcar una estrecha colaboración entre los equipos obstétricos y de hemofilia. Es importante contar con un plan de parto claro que se comparta con la portadora y se incluya en su expediente médico.

Niveles de factor durante el embarazo

- Durante el embarazo, los niveles de FVIII pueden incrementarse considerablemente en las portadoras y podrían normalizarse completamente en sus últimas etapas. No obstante, los niveles de FIX generalmente no cambian consierablemente.[14]
- Incluso con niveles de factor por arriba de 50 UI/dL en el tercer trimestre, las portadoras podrían experimentar hemorragias anormales durante el parto; por ende, es fundamental obtener, antes del parto, el historial y puntaje hemorrágico de una portadora, el historial hemorrágico familiar, el historial hemorrágico de embarazos anteriores[15] y, de ser posible, antes del embarazo.

RECOMENDACIÓN 9.2.5:

- **Los niveles de FVIII/FIX de portadoras de la hemofilia embarazadas deberían medirse en el tercer trimestre del embarazo, a fin de valorar su riesgo hemorrágico durante el parto y el periodo posparto. BC**

Trabajo de parto y alumbramiento

- La anestesia de bloqueo regional (epidural) en portadoras de la hemofilia no está contraindicada si los resultados de las pruebas de coagulación son normales y el nivel de factor relevante es superior a 50 UI/dL o se incrementa más arriba de 50 UI/dL con el tratamiento profiláctico.[16] La anestesia debería administrarla un anestesista experto, tomando en cuenta los parámetros de coagulación y niveles de factor de la portadora, con arreglos para la administración oportuna del tratamiento adecuado, de ser necesario.
- En caso necesario debería administrarse terapia de reemplazo de factor, a fin de mantener los niveles de factor por arriba de 50 UI/dL durante el trabajo de parto y alumbramiento, y mantenerse en el rango normal durante por lo menos 3 días después de un parto vaginal, y durante por lo menos 5 días después de un parto por cesárea.[16, 17] El tipo de parto para portadoras con un feto sin hemofilia debería ser según las indicaciones obstétricas. Hay quienes sugieren parto por cesárea, a fin de prevenir hemorragia intracraneal en un bebé que se espera nazca con hemofilia grave.[18]
- El parto de bebés que se sabe o se sospecha tienen hemofilia debería ser atraumático, independientemente de que sea vaginal o por cesárea, a fin de reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas.[14]
- Deberían evitarse los partos con fórceps y extracción vaginal con ventosas, así como procedimientos invasivos para el feto, tales como muestra de sangre del cuero cabelludo fetal y electrodos fetales internos.[19]
- Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*, para el reemplazo con CFC en caso de cirugías mayores y menores.

RECOMENDACIÓN 9.2.6:

- **Para portadoras de la hemofilia embarazadas, el parto debería realizarse en un hospital con acceso a especialista en hemofilia, en el que las complicaciones durante el trabajo de parto y alumbramiento puedan atenderse rápidamente, a fin de preservar la seguridad de la madre y del bebé. BC**

RECOMENDACIÓN 9.2.7:

- **Para portadoras de la hemofilia embarazadas, la FMH no recomienda el parto con instrumentos. BC**

Atención posparto

- Los niveles de FVIII y FVW de las portadoras descienden rápidamente después del parto,[5] generalmente volviendo a los niveles basales en un periodo de 7-10 días, o antes en algunas ocasiones.[20]
- Es importante monitorear y mantener los niveles de factor posparto, ya que las portadoras corren un mayor riesgo de hemorragia posparto primaria y secundaria.[21] Si se presentara una hemorragia posparto, la terapia de reemplazo de factor, los antifibrinolíticos (ácido tranexámico), y la terapia hormonal son las terapias primarias para su tratamiento.[5]
- La terapia hormonal profiláctica puede iniciarse inmediatamente después del parto y continuarse durante un mes en portadoras selectas que se considere corren un mayor riesgo de hemorragias.[5]
- La desmopresina (DDAVP) se usa ocasionalmente en el periodo posparto en casos de hemofilia A.[5] [Véase el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos – Otras opciones farmacológicas – Desmopresina (DDAVP)*].
- Los niveles de hemoglobina de portadoras que corren riesgo de hemorragias posparto tardías deberían verificarse antes de ser dadas de alta del hospital.[22]
- Una hemorragia retrasada podría ser posible hasta 35 días después del parto; debe informarse a las portadoras de este riesgo y estas deben volver a consulta 2 semanas después del parto. Podría ser adecuado el seguimiento durante aproximadamente 1-2 meses para monitorear una posible hemorragia posparto.[22]

RECOMENDACIÓN 9.2.8:

- **Debería monitorearse a las portadoras de la hemofilia para prevenir hemorragias posparto tanto primarias como secundarias, las cuales deberían recibir tratamiento con las medidas hemostáticas adecuadas.**

Pruebas al recién nacido

- Debería recolectarse sangre del cordón umbilical de todos los recién nacidos varones de portadoras de la hemofilia, a fin de valorar los niveles de factor de coagulación para la identificación y el tratamiento precoces de la hemofilia. Un miembro adecuado del equipo de hemofilia debería comunicar los resultados de la prueba a los padres del bebé.
- Generalmente, en bebés recién nacidos y prematuros sin hemofilia, los niveles de FVIII al nacer se encuentran dentro del rango normal adulto o ligeramente elevados. Por ende, es posible diagnosticar la mayoría de los casos de hemofilia A al nacer, siendo la excepción la hemofilia A leve, en la que los resultados de la prueba de FVIII en el extremo inferior del rango normal deberían repetirse cuando el bebé tenga alrededor de 6 meses de edad.[23]
- En contraste con el FVIII, los niveles de FIX al nacer son significativamente menores a los normales en recién nacidos sin hemofilia, y todavía más bajos en bebés prematuros.[23] Si bien generalmente es posible hacer un diagnóstico de hemofilia B grave o moderada en el periodo neonatal, los bebés que pudieran estar levemente afectados requerirán una nueva prueba entre los 3-6 meses de edad.

RECOMENDACIÓN 9.2.9:

- **La sangre del cordón umbilical de bebés varones de portadoras de la hemofilia conocidas o potenciales debería someterse a pruebas de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) o de niveles de factor.** **BC**

Manejo de abortos espontáneos

- El aborto se refiere al aborto espontáneo o a la pérdida del embarazo antes de la 20ª semana de gestación,[24, 25] debido ya sea a la expulsión completa o incompleta, del útero, de los productos de la concepción, al desarrollo fallido del embrión, o a la muerte del feto en el útero.[25]
- Una vez que se haya determinado que el embarazo ha terminado debido a que el embrión o el feto han muerto o debido a que hay un aborto en proceso, el obstetra evacuará el útero quirúrgicamente o esperará la expulsión espontánea de los productos de la concepción.
- El tratamiento quirúrgico de un aborto espontáneo se prefiere en pacientes con una anormalidad hemostática preexistente, tal como un trastorno de la coagulación hereditario.[24] En tales casos se requiere tratamiento hemostático adecuado, de acuerdo con los protocolos perioperatorios recomendados. (Véase la sección *9.5 Cirugía y procedimientos invasivos*, más abajo, y el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*, para el reemplazo con CFC en caso de cirugías mayores y menores.)
- Dado que la hemorragia en el embarazo casi siempre se atribuye a una hemorragia obstétrica, se requiere un tratamiento obstétrico adecuado. En el caso de hemorragia en una portadora embarazada, también podría requerirse tratamiento hemostático adecuado.
- El tratamiento hemostático consiste en el reemplazo del factor de coagulación deficiente u otras modalidades de tratamiento, de acuerdo con los protocolos para el tratamiento de complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia.

9.3 | Circuncisión

- La circuncisión es un procedimiento quirúrgico ampliamente utilizado; hasta el 30% de la población mundial de varones está circuncidada.[26, 27]
- Las ventajas médicas de la circuncisión abarcan un menor riesgo de enfermedades transmitidas sexualmente, menor riesgo de carcinoma del pene, y menor riesgo de cáncer cervical en parejas sexuales de varones circuncidados.[28]
- Las indicaciones médicas aceptadas abarcan tratamiento de fimosis, parafimosis, balanitis recurrente, y balanopostitis recurrente.[27, 29] Las razones e indicaciones no médicas pueden ser sociales, culturales, personales, o religiosas.
- En casos de hemofilia, la circuncisión está relacionada con varias complicaciones, entre ellas hemorragia prolongada, infección, retraso en la sanación/mayor morbilidad de la piel, gangrena, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e infección por hepatitis adquirida a través de hemoderivados contaminados para el tratamiento de la hemorragia, riesgo de aparición de inhibidores en el neonato, trauma psicosocial, y riesgo de mortalidad.[29, 30]
- Las consideraciones clave para la circuncisión en pacientes con hemofilia abarcan factores individuales del paciente, tales como formación de inhibidores, acceso venoso, y cuidado de la herida, así como la experiencia y los recursos en el hospital/centro de tratamiento. Los pacientes invariablemente presentarán una hemorragia cuando se retiren las suturas, y esto debería controlarse con concentrados de factor de reemplazo. (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*,

para el reemplazo con CFC en caso de cirugías mayores y menores.)
- Debería realizarse una valoración del riesgo-beneficio y analizarse con la familia y otros cuidadores.

RECOMENDACIÓN 9.3.1:
- **En pacientes con hemofilia, la circuncisión debería realizarla, como procedimiento programado, un cirujano experto y un equipo de hematología en un centro de tratamiento con recursos hematológicos y acceso a concentrados de factor de coagulación. BC**

RECOMENDACIÓN 9.3.2:
- **En pacientes con hemofilia, el nivel plasmático de factor debería incrementarse hasta 80-100 UI/dL justo antes del procedimiento. BC**

RECOMENDACIÓN 9.3.3:
- **En pacientes con hemofilia que se sometan a la circuncisión deberían aplicarse cuidados intraoperatorios para cauterizar todos los vasos sanguíneos sangrantes. BC**

RECOMENDACIÓN 9.3.4:
- **Para pacientes con hemofilia que se sometan a la circuncisión, la FMH sugiere el uso de sellador de fibrina tópico como terapia complementaria, utilizando un producto fabricado con estrictos procesos de reducción/inactivación viral, de estar disponible, a fin de reducir al máximo el riesgo de transmisión de patógenos transportados por la sangre. BC**

RECOMENDACIÓN 9.3.5:
- **Para pacientes con hemofilia que se sometan a la circuncisión, la FMH recomienda ajustar el reemplazo de factor de coagulación según el curso clínico del procedimiento. Si se requiriera el reemplazo del factor de coagulación de manera continua, el objetivo debería ser mantener niveles de factor mayores a 50 UI/dL durante los primeros 3 días, y mayores a 30 UI/dL durante los 4-8 días subsiguientes. BC**

RECOMENDACIÓN 9.3.6:
- **En pacientes con hemofilia poscircuncidados deberían repetirse las pruebas de detección de inhibidores, si hubiera hemorragia persistente que responda inadecuadamente a la terapia de reemplazo y a las medidas hemostáticas locales. BC**

RECOMENDACIÓN 9.3.7:
- **En pacientes con hemofilia poscircuncidados, los puntos de sutura no absorbibles (de haberse utilizado) deberían retirarse 10-14 días después de la cirugía. La inevitable hemorragia debería controlarse con terapia de reemplazo de factor de coagulación. BC**

RECOMENDACIÓN 9.3.8:
- **En pacientes con hemofilia con hemorragia persistente posterior a la circuncisión deberían considerarse todos los ángulos, incluso hemorragia de vasos sanguíneos, deficiencia de factor de coagulación, y anormalidades plaquetarias. BC**

RECOMENDACIÓN 9.3.9:
- **En pacientes con hemofilia con hemorragia persistente posterior a la circuncisión debería usarse la terapia complementaria y de apoyo; esta abarca transfusión y medidas hemostáticas locales, tales como la aplicación de agentes tópicos. BC**

9.4 | Vacunación

- La vacunación contra enfermedades transmisibles es indispensable para la prevención de enfermedades. Las personas con hemofilia deberían recibir todas las inmunizaciones recomendadas para su grupo de edad.
- Los siguientes son algunos de los problemas relacionados con la vacunación:
  - vía de administración de la vacuna, y
  - vacunación de pacientes con sistemas inmunitarios comprometidos (ej.: infección por VIH).
- Las vacunas con virus vivos podrían estar contraindicadas para personas con sistemas inmunitarios debilitados.
- No hay pruebas científicas de que las vacunas generen la formación de inhibidores.[31]

RECOMENDACIÓN 9.4.1:
- **Niños y adultos con hemofilia deberían recibir las mismas vacunas habituales que la población general; no obstante, deberían preferiblemente recibir las vacunas por vía subcutánea, en lugar de intramuscular o intradérmica, ya que esta vía es igual de eficaz que las otras dos y no requiere infusión de factor de coagulación.**
- **Observación: Si la vía de administración tuviera que ser mediante inyección intramuscular debería administrarse una dosis de concentrado de factor de coagulación, y**

usarse la aguja de menor calibre disponible (calibre 25-27).

- **Observación: Asimismo, debería aplicarse hielo en el sitio de la inyección durante 5 minutos antes de la vacunación, y después de esta debería aplicarse presión en el sitio de la vacuna durante por lo menos 10 minutos para reducir hemorragia e inflamación.** BC

RECOMENDACIÓN 9.4.2:

- **En niños y adultos con hemofilia e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la FMH recomienda las inmunizaciones habituales, incluso las vacunas neumocócica y contra la influenza, y la inmunización contra las hepatitis A y B.** BC

RECOMENDACIÓN 9.4.3:

- **En niños y adultos con hemofilia e infección por el VIH, la FMH recomienda evitar vacunas con virus vivos [como las de la varicela, fiebre amarilla, rotavirus, polio oral, y la vacuna combinada para sarampión, parotiditis y rubeola (MMR, por su sigla en inglés)].** BC

9.5 | Cirugía y procedimientos invasivos

- Podría necesitarse cirugía para complicaciones relacionadas con la hemofilia u otro tipo de enfermedades. Los aspectos que se abordan aquí son de mayor importancia al realizar cirugías en pacientes con hemofilia.
- La cirugía para pacientes con hemofilia requiere planificación adicional y mayor interacción entre el equipo de atención médica, en comparación con la requerida para otros pacientes.
- El anestesiólogo debería tener experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos de la coagulación.
- La anestesia neuroaxial requiere niveles de factor mayores a 50 UI/dL, a fin de evitar hemorragias y las complicaciones neurológicas consiguientes.[32]
- La cirugía debería programarse a principios de la semana y a principios del día, a fin de contar con un apoyo óptimo del laboratorio y del banco de sangre, de ser necesario.
- Deberían estar disponibles cantidades adecuadas de CFC (o de agentes de desvío para pacientes con inhibidores) para la cirugía en sí, y para mantener una cobertura adecuada posterior a la cirugía durante el tiempo necesario para la sanación y/o rehabilitación. (Para pacientes con inhibidores véase el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación – Cirugía y procedimientos invasivos*.)
- Si no hubieran CFC o agentes de desvío disponibles se necesitará un apoyo adecuado del banco de sangre para componentes plasmáticos.
- La dosificación y duración de los CFC u otra cobertura hemostática dependerán del tipo de cirugía realizada. (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*, para el reemplazo con CFC en caso de cirugías mayores y menores.)
- La eficacia de la hemostasia para procedimientos quirúrgicos puede valorarse según los criterios establecidos por el Comité Científico y de Normatividad de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (Véase el *Cuadro 9-1*).[33]
- Antes de procedimientos diagnósticos invasivos como punción lumbar, determinación de gases en sangre arterial, o cualquier endoscopía con biopsia debería considerarse el tratamiento con CFC y otros agentes hemostáticos.
- La DDAVP podría ser un tratamiento hemostático útil para cirugías y otros procedimientos invasivos en pacientes con hemofilia A leve (sin contraindicaciones médicas) que respondan a ella, para hemorragias o cirugías menores.[34] Entre las limitaciones de la DDAVP se cuentan retención de agua, hiponatremia y taquifilaxia. La taquifilaxia se presenta cuando se administran dosis repetidas de DDAVP a intervalos cortos (12-24 horas), con un decremento aproximado del 30% en la respuesta de la actividad del FVIII a partir de la segunda dosis, en el caso de un intervalo de 24 horas. Debido a una posible taquifilaxia, la DDAVP podría no ser una buena opción para pacientes que requieren hemostasia adecuada durante periodos más largos, ej.: después de una cirugía mayor.[35]
- La administración combinada de DDAVP y concentrado de FVIII podría lograr superar varios de los inconvenientes de estas opciones de tratamiento por separado; no obstante, hay una falta de experiencia y conocimientos en relación con la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado.[35]
- En caso necesario, o si no hubiera CFC disponibles, la DDAVP y los antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico) constituyen opciones terapéuticas como apoyo hemostático al tratamiento de reemplazo inicial.[36] Entre los antifibrinolíticos, el ácido tranexámico tiene mayor potencia y es mejor tolerado. Este compuesto es particularmente eficaz y útil en caso de hemorragias en mucosas.
- Véase el *Capítulo 5: Agentes hemostáticos – Otras opciones farmacológicas – Desmopresina (DDAVP)*.
- Los inhibidores deberían valorarse antes de una cirugía y cuando la respuesta al tratamiento sea subóptima durante el

CUADRO 9-1 Definición de la adecuación de la hemostasia para procedimientos quirúrgicos[33]

Excelente	Pérdida de sangre intraoperatoria y posoperatoria similar (dentro del 10%) a la del paciente no hemofílico. • No se necesitan dosis adicionales (no planeadas) de FVIII/FIX/agentes de desvío **y** • Las transfusiones de componentes sanguíneos requeridas son similares a las de un paciente no hemofílico.
Buena	La pérdida de sangre intraoperatoria y/o posoperatoria es ligeramente mayor en comparación con lo esperado en el paciente no hemofílico (entre 10% y 25% de lo esperado), pero el cirujano/anestesista participante juzga que la diferencia es clínicamente importante. • No se necesitan dosis adicionales (no planeadas) de FVIII/FIX/agentes de desvío **y** • Las transfusiones de componentes sanguíneos requeridas son similares a las de un paciente no hemofílico.
Aceptable	La pérdida de sangre intraoperatoria y/o posoperatoria es mayor en comparación con lo esperado (25%-50%) en el paciente no hemofílico, y es necesario tratamiento adicional. • Se necesitan dosis adicionales (no planeadas) de FVIII/FIX/agentes de desvío **o** • Incremento del componente sanguíneo (≤2 veces) en comparación con el requisito de transfusión anticipado.
Mala/Nula	Pérdida de sangre intraoperatoria y/o posoperatoria importante, que se incrementa considerablemente en comparación con lo esperado (>50%) en el paciente no hemofílico, requiere intervención, y no se explica por un problema quirúrgico / médico que no sea la hemofilia. • Hipotensión inesperada o transferencia inesperada a la UCI debido a la hemorragia **o** • Incremento sustancial del componente sanguíneo (>2 veces) en comparación con el requisito de transfusión anticipado.

Notas: Además de los cálculos de pérdida de sangre durante la cirugía, también pueden utilizarse datos sobre niveles de hemoglobina pre y posoperatorios y el número de unidades de glóbulos rojos concentrados transfundidas, de ser relevante, para calcular la pérdida de sangre quirúrgica. Un cirujano y/o anestesista participante debería evaluar la hemostasia quirúrgica, y los registros deberían completarse dentro de las 72 horas posteriores a la cirugía. Los procedimientos quirúrgicos pueden clasificarse como mayores o menores. Un procedimiento quirúrgico mayor se define como aquel que requiere apoyo hemostático durante periodos mayores a 5 días consecutivos.

Abreviaciones: FIX, factor IX; FVIII, factor VIII; UCI, unidad de cuidados intensivos.

periodo posoperatorio. (Véase el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación – Cirugía y procedimientos invasivos.*)

RECOMENDACIÓN 9.5.1:

- **Los pacientes con hemofilia A y B deberían ser evaluados para procedimientos quirúrgicos agudos y programados que pudieran mejorar su bienestar o su calidad de vida y tener fácil acceso a los mismos. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.2:

- **La FMH recomienda que los pacientes con hemofilia que requieran cirugía deberían recibir tratamiento en un centro integral de tratamiento de hemofilia o en consulta con el mismo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.3:

- **Para pacientes con hemofilia que requieran cirugía debe haber cantidades suficientes de concentrados de factor de coagulación disponibles para la cirugía en sí, y para mantener una cobertura adecuada posterior a la cirugía durante el tiempo necesario para la sanación y/o rehabilitación. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.4:

- **La FMH recomienda que los centros que realicen cirugías para pacientes con hemofilia deberían contar con apoyo de laboratorio adecuado para el monitoreo confiable de niveles de factor de coagulación durante el periodo perioperatorio. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.5:

- **Para pacientes con hemofilia A leve que se sometan cirugía, la FMH recomienda el uso de DDAVP para la hemostasia, si el paciente mostrara una buena respuesta terapéutica a la DDAVP en pruebas previas a la cirugía.**
- **Observación: No se recomienda la DDAVP para la hemostasia quirúrgica en pacientes con hemofilia A leve en quienes la respuesta a la DDAVP (incremento de los niveles de la actividad plasmática del FVIII) es insatisfactoria o en quienes la DDAVP está contraindicada**

(ej.: en pacientes con enfermedad cardiovascular considerable).

- **Observación: Debido al riesgo de taquifilaxia, la DDAVP no debería administrarse durante más de 3-5 días, a menos que el paciente pueda recibir monitoreo estrecho y modificarse su tratamiento a concentrado de factor de coagulación si esta se presentara. Por ende, si la duración anticipada del tratamiento fuera mayor a 3-5 días (ej.: después de una cirugía mayor), los proveedores de atención médica podrían elegir evitar el uso de la DDAVP desde el principio.**
- **Observación: La DDAVP es la primera opción para pacientes con hemofilia A leve a fin de evitar el costo de los CFC y la exposición a concentrados de FVIII y el potencial riesgo de formación de inhibidores, que se incrementa con el número de exposiciones.**
- **Observación: Dada la necesidad de un estrecho monitoreo, un equipo de hematólogos expertos debería encargarse del tratamiento de estos pacientes. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.6:

- **Para pacientes con hemofilia que se sometan a cirugía deberían considerarse antifibrinolíticos y agentes hemostáticos tópicos, si fueran necesarias terapias complementarias además del factor de reemplazo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.7:

- **La valoración pre y posoperatoria de todos los pacientes con hemofilia A y B debería abarcar ensayos y pruebas de detección de inhibidores. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.8:

- **Para pacientes con hemofilia que se sometan a cirugía, la FMH recomienda evitar la anestesia neuroaxial. De ser necesaria, la anestesia neuroaxial debería administrarse solamente bajo cobertura adecuada con factor de coagulación, ya que no se ha establecido la seguridad de los procedimientos neuroaxiales en pacientes con hemofilia.**
- **Observación: Se reconoce que, en algunos centros, la anestesia neuroaxial es aceptable después de restablecer la hemostasia en pacientes con hemofilia, mientras que en otros centros este procedimiento se desaconseja y se prefiere la anestesia general. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.9:

- **Los pacientes con hemofilia A leve y todos los pacientes con hemofilia que reciban factor de reemplazo de manera intensiva por primera vez corren un riesgo particular de formación de inhibidores, por lo que deberían volverse a someter a pruebas de detección de inhibidores de 4-12 semanas después de la operación. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.10:

- **En pacientes con hemofilia B que se someterán a cirugía y requerirán terapia de reemplazo intensiva, la FMH no recomienda el uso del concentrado de complejo protrombínico (CCP) debido al riesgo de acumulación de los factores de coagulación II, VII, y X, los cuales podrán estar relacionados con un mayor riesgo de complicaciones trombóticas. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.11:

- **La FMH recomienda terapia de reemplazo durante por lo menos 3 días en caso de procedimientos quirúrgicos menores, y por lo menos 7-10 días para procedimientos quirúrgicos mayores. BC**

RECOMENDACIÓN 9.5.12:

- **Para pacientes con hemofilia A y B que se sometan a cirugía mayor, la FMH no recomienda el uso habitual de la tromboprofilaxis farmacológica. BC**

9.6 | Sexualidad

- Las personas con hemofilia pueden tener vidas sexuales totalmente normales.[37] Si bien la salud sexual generalmente se ha valorado inadecuadamente en la atención habitual de personas con hemofilia, estudios recientes han demostrado que la prevalencia de dificultades con la actividad sexual es considerablemente mayor, en comparación con la población general.[38]
- Las complicaciones de la hemofilia pueden estar acompañadas por disfunción sexual, como falta de líbido o impotencia. El dolor, el miedo al dolor o la analgesia pueden afectar el deseo sexual, y la artropatía hemofílica podría imponer limitaciones a las relaciones sexuales.
- El envejecimiento, las hemorragias articulares y el estado de las articulaciones contribuyen a una mala salud sexual; además, una mala salud sexual está estrechamente relacionada con un peor estado de salud general.[38]
- Las personas con hemofilia han reportado tener rigidez articular que afecta su vida sexual (53%), dolor articular debido a la actividad sexual (53%), y no contar con información adecuada sobre la actividad sexual.[39]
- Algunas veces, la actividad sexual podría dar lugar a hemorragias musculares (ej.: iliopsoas), lo cual podría

requerir un manejo activo o asesoría específica a fin de reducir la recurrencia.[40] (Véase el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*.)

- La sexualidad también podría verse afectada por complicaciones virales, tales como el virus de la hepatitis C (VHC) y la infección por VIH.[40]
- Las enfermedades relacionadas con la edad, tales como la hipertensión y la diabetes mellitus, también podrían generar problemas con la sexualidad, al igual que algunos medicamentos para el tratamiento de comorbilidades.
- En algunos casos, los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 orales (sildenafil, tadalafil) podrían ser útiles. Cabe mencionar que estos medicamentos inhiben levemente la agregación plaquetaria *in vitro*, y podrían causar epistaxis debida a congestión nasal.
- Además de los efectos físicos en la sexualidad, las personas con hemofilia podrían experimentar problemas sociales y psicológicos en torno a la salud sexual. Las personas con hemofilia han reportado que la preocupación de tener una hemorragia debido a la actividad sexual, la falta de deseo, los problemas con la imagen corporal, el miedo al rechazo, los efectos secundarios de los medicamentos, el dolor y el cansancio son todos factores que afectan su vida sexual.[40]
- Las influencias culturales podrían desempeñar un papel en la decisión de una persona para abordar sus problemas de salud sexual con su proveedor de atención médica. Dado que algunas personas podrían estar renuentes a sostener estas conversaciones, todos los miembros del equipo de atención integral deberían ser competentes para motivar a sus pacientes e iniciar una conversación acerca de su salud sexual y calidad de vida, y este enfoque debería integrarse a la atención habitual.[40]
- la hematospermia (definida como la presencia macroscópica de sangre en el semen) no es infrecuente en personas con hemofilia, y podría causar considerable ansiedad en algunas personas y sus parejas.
- La hematospermia rara vez se relaciona con disfunciones graves; no obstante, podría existir una patología más grave subyacente, por lo que requiere una mayor investigación.

RECOMENDACIÓN 9.6.1:

- **Como parte de la atención habitual debería valorarse la salud sexual de los pacientes con hemofilia adultos, a fin de atender posibles problemas relacionados con la edad, hemorragias articulares, dolor articular y rigidez, y hemorragias musculares (ej.: iliopsoas), que algunas veces podrían surgir durante la actividad sexual. BC**

RECOMENDACIÓN 9.6.2:

- **Para pacientes con hemofilia con comorbilidades que pudieran experimentar complicaciones de la hemofilia acompañadas de disfunción sexual, la FMH recomienda que los proveedores de atención médica de centros de tratamiento de hemofilia utilicen un enfoque psicosocial multidisciplinario que abarque la comunicación abierta sobre la actividad sexual y la calidad de vida, de manera consistente e integral. BC**

9.7 | Problemas psicosociales

- La hemofilia grave está relacionada con importantes cargas psicológicas y económicas para las personas con hemofilia y sus cuidadores.[41] Dado que la hemofilia puede incidir en muchos aspectos de la vida diaria y de la vida familiar, el apoyo psicológico y social constituye un componente importante de la atención integral de la hemofilia.[42]
- La atención psicosocial constituye un aspecto importante de los servicios médicos para personas y familias que viven con la hemofilia y sus complicaciones.
- Los trabajadores sociales y/u otros miembros del equipo de atención integral generalmente desempeñan este papel. Entre sus principales funciones se cuentan las siguientes:
  - Proporcionar tanta información como sea posible sobre todos los aspectos de la atención, incluso las dimensiones físicas, psicológicas, emocionales y económicas de vivir con hemofilia, en términos que el paciente y sus familiares puedan comprender.
  - Proporcionar apoyo psicosocial y asesoría a pacientes, sus padres y otros familiares [entre ellos hermanos(as) no afectados(as)].
  - Interactuar y hablar directamente con los niños con hemofilia acerca de su tratamiento, y no solamente con sus padres.
  - Valorar y abordar aspectos relacionados con la observancia del tratamiento.
  - Ayudar a los padres a comprender y manejar problemas y desafíos relacionados con la escuela o el trabajo.
  - Animar a pacientes y sus familiares a que establezcan una red de apoyo (ej.: formando o incorporándose a grupos de apoyo en su centro de tratamiento de hemofilia y organización de pacientes).
  - Trabajar en colaboración con la organización de pacientes, a fin de proporcionar instrucción a pacientes, familiares y proveedores de atención médica, y de abogar por la atención de la hemofilia.

- Obtener el apoyo de organizaciones de atención de la salud locales, cuando no haya trabajadores sociales disponibles.
- Animar a pacientes, familiares y proveedores de atención médica a abordar problemas o desafíos relacionados con la salud mental, tales como depresión o ansiedad.
- Reconocer las señales de alerta del desgaste y la depresión, comunes en caso de enfermedades crónicas, y ofrecer sugerencias y recursos para enfrentarlos.
- Animar a los pacientes a participar en actividades productivas y gratificantes, tanto en el hogar como en el trabajo.

- Véase la sección *9.9 Problemas médicos relacionados con el envejecimiento – Problemas psicosociales relacionados con el envejecimiento*, más abajo.

RECOMENDACIÓN 9.7.1:

- **Para pacientes con hemofilia grave, la FMH recomienda que se proporcionen servicios de apoyo psicosocial y social, como parte de la atención integral de la hemofilia, con ayuda de organizaciones de atención de la salud locales, cuando psicólogos o trabajadores sociales no se encuentren disponibles.** BC

RECOMENDACIÓN 9.7.2:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda que los centros de tratamiento de hemofilia ayuden a pacientes y familiares a formar grupos o redes de apoyo, o a unirse a estos, y que fomenten la participación en sus organizaciones de pacientes.** BC

RECOMENDACIÓN 9.7.3:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda una programación adecuada en centros de tratamiento de hemofilia y organizaciones de pacientes, a fin de apoyar un proceso de envejecimiento satisfactorio mediante la valoración de la evolución del desarrollo de los pacientes, la valoración y prevención de comorbilidades y deficiencias funcionales, valoración de las funciones cognitiva y emocional, identificación de depresión y referencia para su tratamiento, y reforzamiento del contacto social.** BC

9.8 | Comorbilidades

- El incremento en la expectativa de vida para las personas con hemofilia -debido a importantes avances en la atención de la hemofilia, entre ellos la disponibilidad de CFC seguros y eficaces- está acompañado por una gama de nuevos desafíos. Un número cada vez mayor de personas con hemofilia presenta comorbilidades importantes, tales como enfermedades cardiovasculares y metabólicas, enfermedad renal, y cáncer/tumores malignos.[43]
- Como resultado de lo anterior, los centros de tratamiento de hemofilia requieren cada vez con mayor frecuencia la experiencia de especialistas que rara vez se necesitaba anteriormente, tales como cardiólogos, endocrinólogos y oncólogos.[44]
- En general, las comorbilidades que se presentan en pacientes con hemofilia de mayor edad deberían recibir tratamiento en consulta con los especialistas relevantes, del mismo modo que ocurriría en la población de la misma edad no afectada por la hemofilia, pero el tratamiento debería adaptarse cuando el riesgo de hemorragia se incrementa con el uso de procedimientos invasivos o medicamentos que pudieran provocar hemorragias.[44]

Cáncer/tumores malignos

- El riesgo de presentar cáncer se incrementa con la edad, y lo mismo ocurre en los pacientes con hemofilia.[45]
- Ha sido bien documentado que los pacientes con hemofilia de mayor edad presentan una mayor incidencia de tumores malignos relacionados con virus, causados por el VIH (ej.: linfoma no Hodgkin, carcinoma basocelular, sarcoma de Kaposi) y la infección por el VHC (ej.: carcinoma hepatocelular).[46-48]
- No está claro si la hemofilia incide en la prevalencia de otros cánceres entre personas con hemofilia, y tampoco está claro si la hemofilia incide en la evolución clínica del tumor.[49-51]
- Análisis más recientes sugieren que, con excepción del carcinoma hepatocelular debido a la infección por hepatitis crónica, las tasas de mortalidad por cáncer son básicamente las mismas entre personas con hemofilia y la población general.[52]
- El riesgo de hemorragias en personas con hemofilia y cáncer se exacerba por factores entre los que se cuentan los siguientes:[44]
  - uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos;
  - trombocitopenia provocada por la quimioterapia y/o radioterapia.

- Por ende, la terapia hemostática debería proporcionarse no solamente de manera episódica al momento de procedimientos invasivos, sino también como profilaxis constante en casos de trombocitopenia grave debida a la quimioterapia y/o radioterapia.[44]
- Se desconoce qué recuento plaquetario sea seguro en pacientes con hemofilia y tumores malignos. Algunos expertos aconsejan considerar la profilaxis con el reemplazo del factor de coagulación deficiente cuando el recuento plaquetario sea menor a 30 G/L, además del manejo de la trombocitopenia,[44] aunque estudios previos han sugerido que la profilaxis debería instituirse cuando el recuento plaquetario sea menor a 50 debido al riesgo de hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) y otras hemorragias graves.[53] (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2.*)
- Dado que la trombocitopenia en sí misma no es antitrombótica debería considerarse la profilaxis antitrombótica en aquellos tipos de tumores malignos relacionados con un riesgo elevado de trombosis.[44]
- Para pacientes con hemofilia a quienes se les diagnostica cáncer, trastorno que en la población general está acompañado por un mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso (TEV), la profilaxis para evitar tromboembolismos pudiera no ser necesaria, ya que los pacientes con trastornos de la coagulación están relativamente protegidos de presentar TEV.[53, 54]

RECOMENDACIÓN 9.8.1:

- **En pacientes con hemofilia, la FMH recomienda pruebas de detección de cáncer adecuadas a la edad del paciente. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.2:

- **Para el diagnóstico y tratamiento de tumores malignos en pacientes con hemofilia, la FMH recomienda que se proporcione la terapia de reemplazo de factor adecuada, conforme sea necesario, a fin de reducir al mínimo el riesgo hemorrágico. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.3:

- **En pacientes con hemofilia, si la quimioterapia o radioterapia estuviera acompañada de trombocitopenia grave de largo plazo, la FMH recomienda terapia profiláctica continua con factor de reemplazo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.4:

- **Los tratamientos antineoplásicos para pacientes con hemofilia diagnosticados con cáncer deberían ser los mismos que los recomendados para la población general. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.5:

- **Para pacientes con hemofilia sin inhibidores diagnosticados con cáncer, la FMH aconseja que las decisiones de tratamiento profiláctico para tromboembolismo venoso deberían basarse en la valoración del riesgo hemorrágico y trombótico de cada paciente. Si se utilizara en pacientes que reciben concentrados de factor, debe controlarse cuidadosamente, a fin de mantener los niveles de factor por debajo del rango de riesgo de TEV.**
- **Observación: Si se utilizara la tromboprofilaxis farmacológica para pacientes con hemofilia sin inhibidores diagnosticados con cáncer, esta debería imitar lo que se recomienda para la población general, siempre que se administre la terapia de reemplazo de factor adecuada, tomando en cuenta que el reemplazo de factor hasta lograr niveles elevados de factor por arriba de lo normal constituye un posible factor de riesgo para el TEV. BC**

Accidente cerebrovascular/derrame/embolia

- Los pacientes con hemofilia son proclives a un accidente cerebrovascular hemorrágico, el tipo más grave de hemorragia en esta población; no obstante, también se han reportado accidentes cerebrovasculares isquémicos/trombóticos.[55, 56] (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2.*)

Fibrilación auricular

- La fibrilación auricular (FA) no valvular es el tipo más común de arritmia, y está relacionada con un considerable incremento en el riesgo de embolia. Su prevalencia entre la población general se incrementa con la edad, y varía entre <0.1% en pacientes menores de 55 años y 3% en pacientes de 65 a 69 años, y hasta 9% en pacientes de más de 80 años.[57-59]
- Los resultados de estudios recientes señalan que la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con hemofilia es similar a la reportada en sus pares de la población general.[60]
- No hay pruebas que sugieran que los pacientes con hemofilia y fibrilación auricular estén protegidos de complicaciones tromboembólicas.
- El tratamiento de la fibrilación auricular no valvular abarca estrategias de control del ritmo, tales como cardioversión

o ablación; sin embargo, estas estrategias no siempre eliminan la necesidad de anticoagulación terapéutica.[54]
- En la selección de pacientes con hemofilia que pudieran tener posibilidades elevadas de cardioversión exitosa debería participar un cardiólogo en un centro de tratamiento de hemofilia.[44]
- La oclusión de la orejuela auricular izquierda podría ser una opción para pacientes con fibrilación auricular no valvular, con riesgo elevado de hemorragias y cardioembolismo.[61]
- En pacientes sin diátesis hemorrágica, las decisiones sobre tratamiento anticoagulante en casos de fibrilación auricular se determinan valorando el riesgo individual de accidente cerebrovascular, como se establece en el puntaje CHA2DS2-VASc, contra un riesgo hemorrágico estimado que podría presentarse como consecuencia de la terapia anticoagulante (en la población general, el riesgo de hemorragia relacionado con la terapia anticoagulante para la fibrilación auricular se calcula con el puntaje HAS-BLED).[54]
- No hay pruebas que apoyen o rechacen la hipótesis de que los puntajes CHA2DS2-VASc y HAS-BLED sean igualmente útiles en pacientes con hemofilia.[54, 60]
- No hay directrices basadas en pruebas científicas para el tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con hemofilia.

RECOMENDACIÓN 9.8.6:
- **Los pacientes con hemofilia y fibrilación auricular no valvular deberían recibir tratamiento de un equipo de médicos conformado por hematólogos y cardiólogos expertos. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.7:
- **Para pacientes con hemofilia grave o moderada y fibrilación auricular, la FMH recomienda tratamiento médico con base en los niveles basales de FVIII/FIX y el riesgo de accidente cerebrovascular, valorando el riesgo de accidente cerebrovascular del paciente, como se establece en el puntaje CHA2DS2-VASc, contra un riesgo hemorrágico estimado que podría presentarse como consecuencia de la terapia anticoagulante, y retirar la terapia anticoagulante si el riesgo de accidente cerebrovascular se considerara menor que el riesgo hemorrágico. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.8:
- **Para pacientes con hemofilia y fibrilación auricular con riesgo elevado de hemorragia y tromboembolismo, la FMH recomienda la oclusión de la orejuela auricular izquierda, particularmente si no fuera posible la terapia de reemplazo con el factor de coagulación deficiente, a largo plazo.**
- **Observación: La oclusión de la orejuela auricular izquierda para pacientes con hemofilia y fibrilación auricular deberá estar precedida por valoraciones de los riesgos hemorrágico y de tromboembolismo del paciente, e implementarse bajo la asesoría de un cardiólogo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.9:
- **Para pacientes con hemofilia en quienes el riesgo de accidente cerebrovascular relacionado con la fibrilación auricular no valvular sea elevado o supere el riesgo de complicaciones hemorrágicas, la FMH recomienda una cuidadosa consideración del uso de anticoagulantes.**
- **Observación: La opción entre anticoagulantes orales directos (ACOD) y antagonistas de la vitamina K (AVK) depende de los protocolos locales, de la disponibilidad de antídotos para revertir la actividad anticoagulante, y de la factibilidad de mantener niveles mínimos adecuados del factor de coagulación deficiente.**
- **Observación: A pesar de la escasez de datos basados en pruebas científicas para esta indicación en pacientes con hemofilia, la mayoría de los expertos sugiere que los niveles mínimos del factor de coagulación deficiente en el paciente individual se mantengan en ≥15-30 UI/dL mientras reciba terapia anticoagulante para la fibrilación auricular.**
- **Observación: Debido a que las respuestas al tratamiento con ACOD y AVK podrían variar, las decisiones respecto a la terapia anticoagulante deberían basarse en cada paciente individual, y tomarse en consulta con un cardiólogo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.10:
- **En pacientes con hemofilia e inhibidores, generalmente está contraindicada la terapia antitrombótica. BC**

- Es necesaria mayor investigación para una mejor comprensión de la seguridad de la terapia antitrombótica en pacientes con hemofilia A complicada por inhibidores del FVIII, quienes reciben tratamiento con emicizumab.

Trombosis/tromboembolismo venoso
- Se considera que los pacientes con hemofilia están protegidos contra el tromboembolismo venoso (TEV) en virtud de su deficiencia de factor de coagulación.
- El TEV espontáneo es poco común entre pacientes con hemofilia, incluso en aquellos con trombofilia hereditaria;

no obstante, se ha reportado TEV relacionado con intervenciones quirúrgicas (ej.: reemplazo total de rodilla o cadera, o cirugía abdominal mayor en caso de cáncer). Se ha postulado que, en este contexto médico, la protección natural contra el TEV se ve mitigada por la administración de altas dosis de concentrados del factor de coagulación deficiente.[62-64]

- La terapia de reemplazo intensiva con concentrado de complejo protrombínico (CCP) en pacientes con hemofilia B podría dar lugar a la acumulación de los factores de la coagulación II, VII y X, lo cual podría estar relacionado con un mayor riesgo de presentar TEV.[65]
- La terapia intensiva con agentes de desvío también podría estar relacionada con un mayor riesgo de presentar TEV.[54, 65]
- El uso concomitante de emicizumab y complejo de concentrado protrombínico activado (CCPa) también podría dar lugar a complicaciones trombóticas, incluso TEV y microangiopatía trombótica.[66] (Véase el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.)
- Actualmente no existe un consenso basado en pruebas científicas sobre el tratamiento del TEV en pacientes con hemofilia. Se ha sugerido que pueden administrarse dosis terapéuticas de anticoagulantes cuando los niveles del factor de coagulación deficiente se mantienen por arriba de 30 UI/dL[44] o por arriba de 15 UI/dL.[54]
- La respuesta hemostática a los agentes de desvío es a menudo impredecible; por ende, los antitrombóticos solo deberían usarse en pacientes con hemofilia e inhibidores de alta respuesta que corren el mayor riesgo de presentar trombosis. En raras instancias, el riesgo de una trombosis que no recibe tratamiento podría superar el riesgo de complicaciones hemorrágicas y, por tanto, justificar el uso de agentes antitrombóticos. (Para pacientes con inhibidores véase el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.)

RECOMENDACIÓN 9.8.11:

- **En pacientes con hemofilia que se someterán a procedimientos quirúrgicos y que corren un riesgo elevado de presentar tromboembolismo venoso (ej.: en casos de cirugía ortopédica mayor, cirugía abdominal mayor en casos de cáncer, o larga inmovilización posquirúrgica), la FMH recomienda una valoración del riesgo individual de TEV. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.12:

- **Para pacientes con hemofilia que se someterán a cirugía relacionada con un riesgo elevado de tromboembolismo venoso y complicaciones hemorrágicas, la FMH recomienda que se considere el uso de métodos mecánicos para la tromboprofilaxis.**
- **Observación: En contraste con la tromboprofilaxis farmacológica, los métodos mecánicos de tromboprofilaxis no están relacionados con el riesgo de complicaciones hemorrágicas. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.13:

- **Para pacientes con hemofilia en quienes el equilibrio en el riesgo hemorrágico en comparación con el riesgo de presentar tromboembolismo venoso favorece la tromboprofilaxis farmacológica, la FMH recomienda la misma práctica que se aplica a la población general, siempre que se administre la terapia de reemplazo adecuada.**
- **Observación: Las decisiones sobre terapia anticoagulante en un paciente con hemofilia siempre deberían estar precedidas por valoraciones individuales de los riesgos hemorrágico y trombótico. En algunos pacientes con hemofilia, el riesgo de hemorragia incontrolada podría superar las ventajas de la terapia anticoagulante. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.14:

- **Para pacientes con hemofilia sin inhibidores, la FMH recomienda el uso de dosis profilácticas de anticoagulantes solamente después de asegurar el control hemostático con la terapia de reemplazo adecuada.**
- **Observación: Si el riesgo de hemorragia incontrolada superara las ventajas de la terapia anticoagulante, no deberían usarse anticoagulantes.**
- **Observación: Esta recomendación no se aplica a los pacientes con hemofilia e inhibidores para quienes los anticoagulantes generalmente están contraindicados. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.15:

- **En pacientes con hemofilia sin inhibidores que presenten un episodio agudo de tromboembolismo venoso, la FMH recomienda el uso de terapia anticoagulante de alta intensidad por la duración mínima, bajo protección con terapia de reemplazo de factor de coagulación, y estrecho monitoreo clínico y de laboratorio.**
- **Observación: Esta recomendación no se aplica a los pacientes con hemofilia e inhibidores para quienes los anticoagulantes generalmente están contraindicados. BC**

- Es necesaria mayor investigación para una mejor comprensión de la seguridad de la terapia antitrombótica en pacientes con hemofilia A complicada por inhibidores del FVIII, quienes reciben tratamiento con emicizumab.

Síndrome metabólico

- El síndrome metabólico está relacionado con la obesidad y la inactividad física, ambas comunes en pacientes con hemofilia de mayor edad, debido a la artropatía hemofílica grave.[43]
- La obesidad [índice de masa corporal (IMC) ≥30 kg/m^2] constituye una preocupación de salud importante en países desarrollados, tanto en la población general como en pacientes con hemofilia.[67] El número de pacientes con hemofilia con sobrepeso también está en aumento.[68]
- La obesidad afecta la actividad física tanto en niños[69] como en adultos.[70] Si bien pocos estudios han valorado los efectos de la obesidad con resultados específicos para la hemofilia, hay pruebas de que el exceso de peso tiene un impacto importante en el rango de movimiento y la habilidad funcional de las articulaciones de las extremidades inferiores, así como en el dolor articular, con efectos posiblemente importantes en la calidad de vida en general.[71, 72]
- El sobrepeso y la obesidad pueden afectar la frecuencia de las hemorragias de diferentes maneras: Algunos pacientes con sobrepeso/obesos tienen tasas de sangrado reducidas, pero esto podría deberse a menores niveles de actividad física; en cambio, los pacientes con hemofilia obesos tienden a presentar más hemorragias articulares en comparación con pacientes con hemofilia no obesos.[70]
- El acceso venoso es más complejo en pacientes con hemofilia obesos, lo que podría incidir en su habilidad para autoinfundirse y por ende generar una menor observancia del régimen profiláctico.[73] La menor observancia de la profilaxis puede dar lugar a más hemorragias articulares y, en última instancia, empeorar la artropatía hemofílica y la osteoartritis en pacientes con hemofilia obesos.[70]
- La recuperación del factor es diferente en pacientes con hemofilia con sobrepeso u obesos. La mediana de recuperación del FVIII observada en niños obesos (2.65), difiere de la observada en niños con peso normal (1.94).[74, 75]
- En el caso de algunos pacientes obesos, la dosificación para un peso corporal magro podría ser eficaz, a la vez que se reduce el costo del tratamiento con base en el peso corporal. No obstante, cada paciente tendría que ser valorado mediante estudios farmacocinéticos, incluyendo concentraciones mínimas y máximas, y niveles de factor en intervalos adicionales a fin de establecer la dosificación ideal.
- El control del peso debería ofrecerse a todos los pacientes como elemento de promoción de la salud en centros de tratamiento de hemofilia. Este debería abarcar lo siguiente:
  - instrucción nutricional para padres de niños pequeños, así como para adultos con hemofilia;
  - programas de control de peso;
  - apoyo psicológico;
  - programas de ejercicio (preferiblemente monitoreados por el fisioterapeuta del centro);
  - terapia farmacológica;
  - cirugía bariátrica; y
  - colaboración con equipos médicos/quirúrgicos para la atención de la obesidad o referencia a estos.
- La cirugía bariátrica es posible en personas con hemofilia y obesidad mórbida.[76]

RECOMENDACIÓN 9.8.16:

- **El peso y la altura de los pacientes con hemofilia debería medirse periódicamente a fin de monitorear su índice de masa corporal. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.17:

- **Debería referirse a los pacientes con hemofilia y sobrepeso u obesidad para que reciban asesoría dietética y/o para el control de peso. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.18:

- **Los pacientes con hemofilia obesos deberían recibir terapia de reemplazo con FVIII/FIX según el peso corporal magro, después de la valoración de su farmacocinética individual. BC**

Diabetes mellitus

- Se conoce poco sobre la prevalencia de diabetes mellitus en personas con hemofilia, pero se ha encontrado que es mayor en la población con hemofilia que en la población general.[43]
- Si el tratamiento con insulina fuera indicado, las inyecciones subcutáneas pueden administrarse sin hemorragia y sin necesidad de reemplazo de factor.[37]
- Un peso corporal/IMC elevado constituye un factor de riesgo importante no solo para la aparición de diabetes mellitus, sino también de ateroesclerosis, enfermedad cardiovascular, y mayor daño a las articulaciones artropáticas. En consecuencia, son aconsejables actividad física habitual y fisioterapia dirigidas a prevenir una mayor deterioración articular.[43]

RECOMENDACIÓN 9.8.19:

- **Los pacientes con hemofilia deberían someterse a las mismas pruebas de detección de diabetes que la población general. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.20:

- **Para pacientes con hemofilia y diabetes deberían aplicarse las mismas estrategias de manejo usadas en la población general para el control de la diabetes; si el tratamiento con insulina fuera indicado, las inyecciones subcutáneas pueden administrarse sin hemorragia y sin necesidad de reemplazo de factor. BC**

Enfermedad renal

- Se ha reportado una mayor incidencia de enfermedad renal en personas con hemofilia, en comparación con la población general. Además, la probabilidad de muerte por insuficiencia renal es cerca de 50 veces mayor entre pacientes con hemofilia que entre la población general.[45]
- La creciente frecuencia de enfermedad renal en pacientes con hemofilia de mayor edad probablemente se debe a varios factores de riesgo concomitantes entre los que se cuentan los siguientes:[44, 45]
  - edad avanzada;
  - población no caucásica;
  - hipertensión;
  - historial de hemorragias renales y hematuria; lo que podría generar daños renales estructurales;
  - infección por VIH y terapia antirretroviral combinada;
  - uso de aminoácidos antifibrinolíticos.
- Por tanto, la necesidad de diálisis podría ser creciente en pacientes con hemofilia.[44]
- En pacientes que requieren terapia de reemplazo renal, la opción entre diálisis peritoneal y hemodiálisis depende de factores específicos al paciente, tales como mayor riesgo de infección en pacientes con cirrosis y/o ascitis.[45]
- En teoría, la diálisis peritoneal es preferible a la hemodiálisis porque requiere cobertura de factor solamente al momento de la inserción del catéter; sin embargo, el procedimiento está relacionado con un alto riesgo de infecciones peritoneales, particularmente en pacientes infectados con VHC y VIH. Por ende, con frecuencia se prefiere la hemodiálisis usando heparina y una sola dosis de CFC antes y después de cada procedimiento.[44]
- Si se optara por la hemodiálisis, el acceso venoso central es obligatorio. Antes de la colocación del dispositivo, los niveles de factor deberían ser de 80-100 UI/dL y después mantenerse entre 50 y 70 UI/dL durante 3 días posteriores al procedimiento.[45, 77]

Osteoporosis

- Se ha demostrado que la densidad mineral ósea (DMO) es menor en personas con hemofilia. Se relacionan con una menor DMO un mayor número de articulaciones artropáticas, la pérdida de movimiento articular y la atrofia muscular que genera inactividad.[78, 79]
- No está claro si los pacientes con hemofilia requieren monitoreo habitual de la masa ósea; podría ser aconsejable en pacientes con riesgo elevado o con factores de riesgo múltiples.
- En pacientes jóvenes deberían alentarse las actividades con carga de peso y deportes adecuados que fomenten el desarrollo y el mantenimiento de una buena densidad ósea, si su salud articular se los permitiera, a fin de desarrollar la masa ósea y reducir el posterior riesgo de osteoporosis.
- Deberían considerarse suplementos de calcio y vitamina D o bifosfonatos para pacientes con osteopenia demostrada, y debería realizarse una valoración dental antes de iniciar la terapia a largo plazo con bifosfonato.[80, 81]

Enfermedad articular degenerativa

- El daño articular evoluciona junto con la edad de manera casi lineal, no solamente en pacientes con hemofilia grave, sino también en casos de hemofilia moderada.[44]
- Entre los factores que contribuyen a esto se cuentan osteoporosis y osteopenia, un estilo de vida sedentario, sobrepeso y obesidad.[44]
- Debido a la mayor tasa de morbilidad articular son necesarias estrategias preventivas. Si bien la profilaxis secundaria reduce la incidencia de hemorragias, su eficacia para mejorar la función ortopédica no se ha establecido claramente.[45]
- Véase también el *Capítulo 10: Complicaciones musculoesqueléticas*.

RECOMENDACIÓN 9.8.21:

- **Debería animarse a todos los pacientes con hemofilia a que practiquen actividad física periódica y a que consuman cantidades adecuadas de calcio y vitamina D.**
- **Observación: Los pacientes con hemofilia y trastornos y lesiones musculoesqueléticas deberían recibir fisioterapia y rehabilitación supervisadas por un fisioterapeuta con experiencia en hemofilia. BC**

RECOMENDACIÓN 9.8.22:

- **Los pacientes con hemofilia y osteoporosis, fracturas por fragilidad o que corren un mayor riesgo de tener fracturas deberían recibir tratamiento con dosis de medicamentos antiosteoporóticos ajustadas individualmente. BC**

9.9 Problemas médicos relacionados con el envejecimiento

- Véase también la sección *9.8 Comorbilidades*, arriba, en la que se abordan cáncer/tumores malignos, accidentes cerebrovasculares/embolia/derrame, fibrilación auricular, trombosis/ tromboembolismo venoso, síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedad renal, y enfermedad articular degenerativa.
- Es importante proporcionar a los pacientes de mayor edad, instrucción y asesoría periódicas sobre la importancia de mantener a su equipo de hemofilia informado sobre sus problemas de salud a fin de asegurar el tratamiento adecuado.
- Los pacientes con hemofilia que envejecen requieren el mismo acceso que los pacientes sin hemofilia a la instrucción sobre la salud y a estrategias preventivas para reducir el riesgo o el impacto de la morbilidad relacionada con la edad.
- El equipo de hemofilia debería participar de cerca en todos los aspectos del tratamiento y en las complicaciones de la atención relacionadas con el envejecimiento, así como asegurarse de consultar y acordar estrechamente entre sus miembros los planes de tratamiento.
- Los pacientes con hemofilia leve podrían requerir instrucción y atención específicas para destacar posibles problemas relacionados con la hemofilia y otras enfermedades.

RECOMENDACIÓN 9.9.1:

- **La FMH recomienda que los pacientes con hemofilia que envejecen reciban el mismo acceso que los pacientes sin hemofilia a la instrucción sobre la salud y a estrategias preventivas para reducir los riesgos o impactos de morbilidades relacionadas con la edad.** BC

RECOMENDACIÓN 9.9.2:

- **La FMH recomienda que el equipo de hemofilia participe estrechamente en los aspectos del tratamiento y las complicaciones de la atención relacionada con el envejecimiento, así como asegurarse de consultar y acordar estrechamente entre sus miembros los planes de tratamiento.** BC

Hipertensión

- Los estudios han demostrado que las personas con hemofilia tienen una presión arterial media más elevada, tienen dos veces más probabilidades de padecer hipertensión, y utilizan más medicamentos antihipertensivos, en comparación con la población general.[82, 83]
- La hipertensión está relacionada con los factores de riesgo usuales, tales como mayor edad, diabetes mellitus, dislipidemia, o IMC elevado y obesidad; no obstante, las causas del aumento en la prevalencia de la hipertensión en pacientes con hemofilia siguen siendo poco claras.[84, 85]
- La hipertensión constituye un factor de riesgo bien establecido para enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, y hemorragia intracraneal, todas las cuales podrían presentar diferentes desafíos para la atención de pacientes con hemofilia.[84]
- Dado el mayor riesgo de hemorragia, los pacientes con hemofilia hipertensos deberían recibir tratamiento adecuado y su presión arterial debería verificarse periódicamente.
- En ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular, debería mantenerse una presión sistólica de ≤130 mm Hg y una presión diastólica de ≤80 mm Hg.

RECOMENDACIÓN 9.9.3:

- **Para todos los pacientes con hemofilia, la FMH recomienda la verificación periódica de su presión arterial como parte de la atención habitual.**
- **Observación: Esta recomendación se basa en datos que señalan una mayor prevalencia de hipertensión arterial entre pacientes con hemofilia, sin importar su edad, en comparación con la población general.** BC

RECOMENDACIÓN 9.9.4:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda el mismo tratamiento de la hipertensión arterial que el que se aplica a la población general.**
- **Observación: Los pacientes con hemofilia diagnosticados con hipertensión pueden recibir tratamiento en centros de tratamiento de hemofilia o ser referidos a proveedores de atención médica primaria, dependiendo de las prácticas y el sistema de salud locales.** BC

Enfermedad de las arterias coronarias

- Hay pruebas de que las personas con hemofilia presentan ateroesclerosis en tasas similares a las de la población general.[86, 87]
- En contraste, los pacientes con hemofilia tienen tasas de mortalidad cardiovascular menores, en comparación con la población general (muy probablemente debido a la menor generación de trombina en el punto de ruptura de la placa).[87, 88]

- Se desconoce si el creciente uso de la profilaxis en pacientes con hemofilia de mayor edad dará lugar a un incremento en la mortalidad cardiovascular.[89]
- Las personas con hemofilia grave, moderada y leve pueden presentar cardiopatía isquémica sintomática. El tratamiento de tales casos debería ser individualizado y requiere una estrecha colaboración entre los equipos de hemofilia y de cardiología.
- Tomar una decisión sobre terapia antitrombótica en un paciente con tendencia hemorrágica innata es particularmente difícil; un estudio reciente determinó que los medicamentos antiplaquetarios y anticoagulantes incrementaron las hemorragias graves en pacientes con hemofilia [razón de probabilidades (RP) = 3.5].[90]
- Al considerar la terapia antitrombótica en pacientes con hemofilia deberían valorarse los siguientes aspectos:[54]
  - fenotipo hemorrágico del paciente;
  - intensidad de la terapia antitrombótica;
  - duración de la terapia planeada; y
  - características del agente antitrombótico.
- Los proveedores de atención médica que trabajan con pacientes con hemofilia deberían instruirlos sobre los riesgos cardiovasculares y promover la reducción (tabaquismo, obesidad, ejercicio) u optimización (hipertensión, hiperlipidemia) de los mismos.[89]

RECOMENDACIÓN 9.9.5:

- **Los pacientes con hemofilia deberían recibir las mismas pruebas de detección y tratamiento para los factores de riesgo individuales de enfermedad cardiovascular que las que se administran a la población general. BC**

RECOMENDACIÓN 9.9.6:

- **Los pacientes con hemofilia y enfermedad cardiovascular deberían recibir atención habitual adaptada a su situación individual, en consulta con un cardiólogo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.9.7:

- **Para pacientes con hemofilia sin inhibidores a quienes se ha diagnosticado enfermedad cardiovascular, la FMH recomienda tratamiento similar al que se aplica a la población general, excepto por la necesaria corrección adicional de la hemostasia deficiente con concentrados de factor de coagulación.**
- **Observación: Las decisiones sobre la estrategia de tratamiento cardiovascular para pacientes con hemofilia debería siempre estar precedida por valoraciones de los riesgos hemorrágicos y trombóticos individuales, y la gravedad de la cardiopatía, e implementarse bajo la asesoría de un cardiólogo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.9.8:

- **Para pacientes con hemofilia e inhibidores de alta respuesta, la FMH recomienda limitar el uso de antitrombóticos a pacientes en quienes el riesgo de una trombosis sin tratamiento supera el riesgo de complicaciones hemorrágicas.**
- **Observación: Esta recomendación se basa en la observación de que la respuesta hemostática a agentes de desvío es con frecuencia impredecible.**
- **Observación: Es necesaria mayor investigación para una mejor comprensión de la seguridad de la terapia antitrombótica en pacientes que reciben tratamiento con emicizumab. BC**

RECOMENDACIÓN 9.9.9:

- **Dada la escasez de datos publicados sobre la terapia antiplaquetaria en pacientes con hemofilia, la FMH recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo hemorrágico y trombótico del paciente.**
- **Observación: Se ha sugerido que el nivel mínimo del factor de coagulación deficiente se mantenga en ≥15-30 UI/dL durante la terapia antiplaquetaria dual, y en ≥1-5 UI/dL durante la terapia antiplaquetaria con un solo agente; sin embargo, la estrategia de tratamiento debería adaptarse al paciente.**
- **Observación: La decisión sobre el uso de la terapia antiplaquetaria en un paciente con hemofilia siempre debería tomarse en consulta con un cardiólogo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.9.10:

- **Dada la escasez de datos publicados sobre pacientes con hemofilia que se someten a una intervención coronaria percutánea (ICP), la FMH recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo hemorrágico y trombótico del paciente.**
- **Observación: Se ha sugerido que, en pacientes con hemofilia sin inhibidores que se someterán a una ICP, el factor de coagulación deficiente se mantenga en niveles máximos de 80-100 UI/dL durante el tiempo en que se utilicen las dosis de antitrombóticos; sin embargo, la estrategia de tratamiento debería adaptarse al paciente.**
- **Observación: La decisión sobre el uso de terapia antitrombótica para esta indicación debería siempre tomarse en consulta con un cardiólogo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.9.11:

- **Dada la escasez de datos publicados sobre pacientes con hemofilia que se someten a una cirugía de revascularización coronaria (CRC), la FMH recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo hemorrágico y trombótico del paciente.**
- **Observación: Se ha sugerido que, en pacientes con hemofilia sin inhibidores que se someten a una CRC, de manera similar al caso de otros procedimientos quirúrgicos mayores, el factor de coagulación deficiente se mantenga en niveles máximos 80-100 UI/dL antes, durante y después de la CRC, hasta que haya una suficiente sanación de la herida; sin embargo, la estrategia de tratamiento debería adaptarse al paciente.**
- **Observación: La decisión sobre el uso de terapia antitrombótica para esta indicación siempre debería tomarse en consulta con un cardiólogo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.9.12:

- **Dada la escasez de datos publicados sobre pacientes con hemofilia e infarto al miocardio con elevación ST para quienes la intervención coronaria percutánea precoz no está disponible, la FMH recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo hemorrágico y la gravedad de la cardiopatía del paciente.**
- **Observación: El uso de la terapia fibrinolítica solamente puede considerarse después de la corrección completa de la hemostasia mediante el reemplazo del factor de coagulación deficiente.**
- **Observación: La decisión sobre el uso de terapia fibrinolítica para esta indicación siempre debería tomarse en consulta con un cardiólogo. BC**

RECOMENDACIÓN 9.9.13:

- **Cuando está indicado el reemplazo de una válvula cardiaca en pacientes con hemofilia, la primera opción debería ser una válvula bioprostésica, a fin de evitar la necesidad de terapia anticoagulante indefinida. BC**

Hipercolesterolemia

- Se ha reportado que las concentraciones medias de colesterol en pacientes con hemofilia son menores que en la población general.[91] Deberían medirse las concentraciones de colesterol (colesterol total, HDL y fracción LDL) en pacientes con hemofilia en envejecimiento y con riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Si los niveles de colesterol fueran elevados, su tratamiento está indicado. Como regla general, la proporción colesterol total/HDL no debería ser mayor a 8.

RECOMENDACIÓN 9.9.14:

- **En pacientes con hemofilia, el manejo de la hipercolesterolemia debería ser el mismo que el que se aplica a la población general. BC**

Problemas psicosociales relacionados con el envejecimiento

- En el caso de pacientes con hemofilia de mayor edad, la dolorosa e incapacitante artropatía podría afectar su calidad de vida y dar lugar a una pérdida de su independencia.[92]
- Los pacientes que envejecen podrían confrontar problemas emocionales inesperados debido a recuerdos de experiencias negativas relacionadas con la hemofilia (ej.: hospitalización) durante su juventud.[89]
- Para mejorar la calidad de vida y preservar la independencia están indicadas adaptaciones en el hogar o en el trabajo y un régimen adecuado de control del dolor.
- Un trabajador social, enfermera(o), médico o psicólogo deberían proporcionar apoyo psicosocial activo.
- La visita de chequeo anual del paciente al centro de tratamiento de hemofilia es un buen momento para valorar y abordar las necesidades cambiantes con la edad. Debería referirse al paciente a los servicios y recursos adecuados, conforme sea necesario, y de común acuerdo con este.

RECOMENDACIÓN 9.9.15:

- **A medida que los adultos con hemofilia experimentan múltiples cambios sociales y personales con el envejecimiento, la FMH recomienda valoraciones psicosociales activas y apoyo para sus necesidades cambiantes. BC**

Valoración de la calidad de vida

- Las personas con hemofilia pueden enfrentar una variedad de problemas psicosociales que podrían afectar su bienestar. Las valoraciones de la calidad de vida pueden ayudar de las siguientes maneras:
  - identificar las percepciones de los pacientes sobre su estado de salud y necesidades;
  - recolectar pruebas sobre hallazgos clínicos que podrían dar lugar a una mejor calidad de la atención;
  - fungir como detectores rápidos para identificar a pacientes individuales o poblaciones que pudieran requerir una valoración más detallada de sus necesidades de salud y calidad de vida; e
  - identificar las necesidades individuales y generales del paciente en términos de brechas en el conocimiento y/o la instrucción para facilitar un mejor automanejo.
- Véase también el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.

Referencias

1. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
2. Ljung R, Tedgard U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):31-36.
3. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006;12(4):301-336.
4. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol*. 1975;30(4):447-456.
5. Mauser-Bunschoten EP. *Symptomatic Carriers of Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 46*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2008. https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1202.pdf. Accessed September 18, 2019.
6. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17(Suppl 1):6-13.
7. Pai M, Chan A, Barr R. How I manage heavy menstrual bleeding. *Br J Haematol*. 2013;162(6):721-729.
8. Lambert C, Meite ND, Sanogo I, et al. Hemophilia carrier's awareness, diagnosis, and management in emerging countries: a cross-sectional study in Cote d'Ivoire (Ivory Coast). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):26.
9. Alabek M, Mohan R, Raia M. *Genetic Counselling for Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 25*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2015. https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1160.pdf. Accessed February 12, 2020.
10. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a South African cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24(6):978-986.
11. Genetics Working Party on behalf of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Clinical Genetics Services for Haemophilia*; 2018. http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed May 4, 2020.
12. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN. "It was a lot tougher than I thought it would be": a qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1324-1332.
13. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia*. 2008;14(3):584-592.
14. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(1):56-64.
15. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
16. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ, Heavener RP, McRae S, Curnow JL. Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Med J Aust*. 2019;210(7):326-332.
17. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015;21(1):81-87.
18. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013;19(Suppl 4):1-10.
19. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: causes and management. *Am J Dis Child*. 1989;143(9):1107-1110.
20. Girgis MR, Gusba L, Kuriakose P. Management of haemophilia carriers around the time of their delivery: phenotypic variation requiring customization of management. *Haemophilia*. 2018;24(3):e128-e129.
21. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
22. Canadian Hemophilia Society. *All About Carriers: A Guide for Carriers of Hemophilia A and B*. Montreal, QC: Canadian Hemophilia Society; 2007. https://www.hemophilia.ca/files/All%20About%20Carriers.pdf. Accessed September 18, 2019.
23. Chalmers E, Williams M, Brennand J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154(2):208-215.
24. James AH. Bleeding and the management of hemorrhagic disorders in pregnancy. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:616-626.
25. Saraiya M, Green CA, Berg CJ, Hopkins FW, Koonin LM, Atrash HK. Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States—1981-1991. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):172-176.
26. Kearney S, Sharathkumar A, Rodriguez V, et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*. 2015;21(1):52-57.
27. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, 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;23(2):207-214.
28. Haghpanah S, Ardeshiri R, Zahedi Z, Golzadeh MH, Silavizadeh S, Karimi M. Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran. *Haemophilia*. 2013;19(3):e177-e178.
29. Seck M, Sagna A, Gueye MS, et al. Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal. *BMC Hematol*. 2017;17:8.
30. Elalfy MS, Elbarbary NS, Eldebeiky MS, El Danasoury AS. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(5):485-493.
31. Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):283-290.
32. Englbrecht JS, Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. [Spinal and epidural anesthesia in patients with hemorrhagic diathesis: decisions on the brink of minimum evidence?] *Anaesthesist*. 2011;60(12):1126-1134.
33. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
34. Batty P, Austin SK, Khair K, et al. Treatment burden, haemostatic strategies and real world inhibitor screening practice in non-severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2017;176(5):796-804.
35. Schütte LM, Cnossen MH, van Hest RM, et al. Desmopressin treatment combined with clotting factor VIII concentrates in patients with non-severe haemophilia A: protocol for a multicentre single-armed trial, the DAVID study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e022719.
36. 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;(2):CD009961.
37. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009;15(4):853-863.
38. Chai-Adisaksopha C, Skinner M, Curtis R, et al. Sexual health in patients with hemophilia: the insights from the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):2141.
39. Tobase P, Mahajan A, Francis D, Leavitt AD, Giermasz A. A gap in comprehensive care: sexual health in men with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e389-e391.
40. Blamey G, Buranahirun C, Buzzi A, et al. Hemophilia and sexual health: results from the HERO and B-HERO-S studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:243-255.
41. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESS study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):106.

42. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83.
43. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
44. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
45. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
46. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(4):374-377.
47. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multi-center study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C: the Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood*. 1998;91(4):1173-1177.
48. Thalappillil A, Ragni MV, Comer DM, Yabes JG. Incidence and risk factors for hepatocellular cancer in individuals with haemophilia: a National Inpatient Sample study. *Haemophilia*. 2019;25(2):221-228.
49. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2009;15(4):894-899.
50. Walker IR, Julian JA. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980-1995: Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia*. 1998;4(5):714-720.
51. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(2):197-206.
52. Dunn AL, Austin H, Soucie JM. Prevalence of malignancies among U.S. male patients with haemophilia: a review of the Haemophilia Surveillance System. *Haemophilia*. 2012;18(4):532-539.
53. Ragni MV, Bontempo FA, Myers DJ, Kiss JE, Oral A. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood*. 1990;75(6):1267-1272.
54. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016;128(2):178-184.
55. Girolami A, Silvia F, Elisabetta C, Edoardo P, Bruno G. Ischemic strokes in congenital bleeding disorders: comparison with myocardial infarction and other acute coronary syndromes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016;16(1):6-12.
56. Chu WM, Ho HE, Wang JD, et al. Risk of major comorbidities among workers with hemophilia: a 14-year population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9803.
57. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
58. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-493.
59. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
60. Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G, ADVANCE Working Group. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014;20(5):682-686.
61. Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia*. 2009;15(4):952-958.
62. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S50-S52.
63. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*. 2004;10(4):319-326.
64. Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):298-304.
65. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B: a critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):279-284.
66. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
67. Majumdar S, Morris A, Gordon C, et al. Alarmingly high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia*. 2010;16(3):455-459.
68. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey *Haemophilia*. 2008;14(5):1035-1038.
69. Khair K, Holland M, Bladen M, et al. Study of physical function in adolescents with haemophilia: the SO-FIT study. *Haemophilia*. 2017;23(6):918-925.
70. Biere-Rafi S, Haak BW, Peters M, Gerdes VE, Buller HR, Kamphuisen PW. The impairment in daily life of obese haemophiliacs. *Haemophilia*. 2011;17(2):204-208.
71. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia*. 2017;23(6):812-820.
72. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
73. Ullman M, Zhang QC, Brown D, Grant A, Soucie JM, Hemophilia Treatment Center Network Investigators. Association of overweight and obesity with the use of self and home-based infusion therapy among haemophilic men. *Haemophilia*. 2014;20(3):340-348.
74. Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(3):361-367.
75. Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia*. 2014;20(2):226-229.
76. Yerrabothala S, McKernan L, Ornstein DL. Bariatric surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(3):e232-e234.
77. Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(5):629-648.
78. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):596-603.
79. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia—an underestimated comorbidity? *Haemophilia*. 2007;13(1):79-84.
80. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci*. 2008;38(1):33-40.
81. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. *Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Dental Clinical Guidance*. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2017. https://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf. Accessed September 18, 2019.
82. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):274-278.
83. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
84. Sun HL, Yang M, Sait AS, von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(4):549-555.
85. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a

hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
86. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):30-37.
87. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med*. 2010;68(5):207-214.
88. Makris M, Van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):20-22.
89. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol*. 2019;184(5):712-720.
90. Desjonqueres A, Guillet B, Beurrier P, et al. Bleeding risk for patients with haemophilia under antithrombotic therapy: results of the French multicentric study ERHEA. *Br J Haematol*. 2019;185(4):764-767.
91. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol*. 1990;75(4):525-530.
92. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):8-12.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de Información de apoyo.

10 COMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Adolfo Llinás[1] | Pradeep M. Poonnoose[2] | Nicholas J. Goddard[3] | Greig Blamey[4] | Abdelaziz Al Sharif[5] | Piet de Kleijn[6] | Gaetan Duport[7] | Richa Mohan[8] | Gianluigi Pasta[9] | Glenn F. Pierce[10] | Alok Srivastava[11]

[1]Fundacion Santa Fe de Bogotá y Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia
[2]Departmento de Ortopedia, Christian Medical College, Vellore, India
[3]Departmento de Traumatología y Ortopedia, Hospital Royal Free, Londres, Reino Unido
[4]Clínica de Trastornos de la Coagulación para Adultos, Centro de Ciencias de la Salud de Winnipeg, Winnipeg, Manitoba, Canadá
[5]Amán, Jordania
[6]Centro Médico Universitario Van Creveldkliniek, Utrecht, Utrecht, Países Bajos
[7]Lyon, Francia
[8]Empowering Minds Sociedad para la Investigación y el Desarrollo, Nueva Delhi, India
[9]Departamento de Ortopedia y Traumatología, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Pavia, Italia
[10]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[11]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

10.1 | Introducción

- La hemofilia se caracteriza por hemorragias agudas, de las cuales más del 80% ocurre en el sistema musculo esquelético. En las articulaciones se manifiestan como hemartrosis y las más frecuentemente afectadas son; la del tobillo, la rodilla y los codos, y las menos frecuentes son las articulaciones de la cadera, el hombro y la muñeca. En los músculos se manifiestan como hematomas y los más afectados suelen ser el-psoas iliaco y el gastrocnemio [1, 2] Puede presentarse una hemorragia espontánea, dependiendo de la gravedad de la enfermedad (véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Cuadro 2-1*), o una hemorragia intraterapéutica, dependiendo del tratamiento profiláctico usado.
- En niños con hemofilia grave, las primeras hemorragias articulares y musculares generalmente se presentan cuando empiezan a gatear y a caminar, habitualmente entre 1 y 2 años, pero algunas veces más tarde durante la infancia.[3]
- Las hemorragias articulares recurrentes generan daños articulares progresivos como resultado de la acumulación de sangre en la cavidad articular y de la inflamación sinovial. Esto da lugar a complicaciones tales como sinovitis crónica y artropatía hemofílica.[1, 2] Para el abordaje y las recomendaciones sobre hemorragias articulares véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas*, *Cuadro 7-2*.
- El tratamiento inadecuado de las hemorragias intramusculares puede dar lugar a contracturas musculares, particularmente en músculos biarticulares (ej.: músculos psoas y de la pantorrilla), a menudo durante las primeras décadas de la vida.[1, 2] También podrían presentarse otras complicaciones más graves, tales como síndrome compartimental y pseudotumores. (Véanse las secciones *Terapia de reemplazo de factor de coagulación* y *10.5 Pseudotumores*, abajo.)
- La profilaxis para la prevención de episodios hemorrágicos se considera la norma terapéutica, en la medida en que los recursos disponibles lo permitan.[4]
- El tratamiento exitoso para logar una recuperación completa y funcional generalmente requiere de una combinación de terapia de reemplazo con concentrados de factor de coagulación (CFC) u otra cobertura hemostática (ej.: agentes de desvío para pacientes con inhibidores) y de fisioterapia.

Instrucción del paciente / cuidador

- La instrucción al paciente sobre los problemas musculoesqueléticos en la hemofilia, es esencial y debería abarcar salud articular y muscular, el reconocimiento y tratamiento de las hemorragias musculoesqueléticas, el control del dolor, las complicaciones musculoesqueléticas, y la importancia del tratamiento de la fisioterapia y la rehabilitación. Es indispensable un enfoque

multidisciplinario para atender la hemorragia y sus consecuencias.[5] (Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia*.)

10.2 | Sinovitis

- Después de una hemartrosis aguda, la membrana sinovial se inflama y puede tornarse hiperémica y friable. Esta sinovitis aguda podría tardar varias semanas en sanar.[2, 6, 7]
- El tratamiento inadecuado de la sinovitis aguda da lugar a hemartrosis recurrentes y hemorragias subclínicas;[1, 2] la sinovial se inflama de manera crónica y se hipertrofia, y la articulación se vuelve proclive a más hemorragias. Puede presentarse un círculo vicioso de hemorragia, pérdida de movimiento articular e inflamación, que en última instancia genera daños en el cartílago articular [7, 8] y en el tejido óseo de forma irreversible con alteración de la función articular.[6]
- Cuando este proceso dura más de 3 meses se conoce como sinovitis crónica.
- Se requieren valoraciones periódicas hasta que la articulación y la condición de la membrana sinovial se rehabiliten completamente, y no haya rastros de sangre residual y/o sinovitis con ella relacionada.[9] Durante todos los seguimientos habituales debería realizarse un examen físico con el fin de detectar cambios articulares (ej.: en la circunferencia articular, la fuerza muscular, el derrame articular, el ángulo articular y el dolor, de acuerdo con una escala análoga visual). (Véase el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.) Sin embargo, en muchos casos, la sinovial nunca recupera su estado original.
- Debido a que los signos clínicos no siempre reflejan adecuadamente la situación real, se recomienda la evaluación con ultrasonido.[9, 10] Las imágenes de resonancia magnética (IRM), si bien actualmente son la norma de referencia en cuanto a las pruebas de imágenes, constituyen una tecnología costosa, y no factible en el caso de niños muy pequeños.[6]

RECOMENDACIÓN 10.2.1:

- **Para personas con hemofilia, la FMH recomienda una valoración física periódica de la condición de la membrana sinovial, después de cada hemorragia, preferiblemente utilizando técnicas de imagen adecuadas, tales como el ultrasonido (en la medida de lo posible), hasta que la situación se encuentre bajo control, dado que la valoración clínica por sí sola es inadecuada para la detección precoz de la sinovitis.** BC

Tratamiento de la sinovitis crónica

- El objetivo del tratamiento de la sinovitis crónica es suprimir la activación de la sinovial y reducir la inflamación, a fin de preservar la integridad y la función articulares.[11, 12]
- Entre las opciones no invasivas se cuentan la profilaxis durante 6-8 semanas (para quienes no reciben profilaxis de manera habitual), la fisioterapia, y los inhibidores selectivos de la COX-2 para reducir la inflamacion.[13,14]

RECOMENDACIÓN 10.2.2:

- **Para pacientes con hemofilia y sinovitis crónica que no tienen acceso a profilaxis periódica, la FMH recomienda tratamiento no invasivo, incluso profilaxis de corto plazo durante 6-8 semanas para controlar la hemorragia; fisioterapia para mejorar la fuerza muscular y la función articular, e inhibidores selectivos de la COX-2 para reducir el dolor y la inflamación.**
- **Observación: La fisioterapia con objetivos y ejercicios individualizados basados en el nivel funcional del paciente debería iniciarse lentamente, con una progresión gradual hacia actividades que impliquen la carga de peso.**
- **Observación: Para pacientes con dolor agudo y hemorragia recurrente, la inmovilización con férulas podría estabilizar la articulación afectada y limitar el movimiento, pero se aconseja precaución dado que la inmovilización prolongada genera debilidad muscular, de modo que son aconsejables ejercicios isométricos incluso con la férula.**
- **Observación: Si no hubiera respuesta a las intervenciones no invasivas, las medidas deberían incrementarse para el tratamiento directo de la sinovitis, con la intervención de un experto local.** BC

RECOMENDACIÓN 10.2.3:

- **Para pacientes con hemofilia y sinovitis crónica (caracterizada únicamente por dolor y pérdida de rango de movimiento mínimos), la FMH recomienda consultar a un especialista musculoesquelético con experiencia, en un centro de tratamiento de hemofilia.** BC

Fisioterapia para la sinovitis

- Se aconseja la fisioterapia[15, 16] bajo la dirección de un centro de tratamiento de hemofilia durante todo el proceso de rehabilitación, con ejercicios progresivos para llegar a cargar la totalidad del peso corporal y alcanzar una recuperación funcional completa. Esto podría incluir ejercicios diarios para mejorar la fuerza muscular y restaurar el rango de movimiento.[17]

- El entrenamiento funcional puede iniciar con base en los objetivos prácticos para cada persona.[18]
- El uso de férulas podría ser adecuado para estabilizar la articulación afectada y limitar el movimiento, a fin de prevenir hemorragias recurrentes y la compresión de la sinovial durante el movimiento.[19] (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Hemorragia articular – Fisioterapia y rehabilitación*.)
- En casos crónicos que ya no respondan a medidas no invasivas podría estar indicada la sinovectomía/sinoviórtesis.

Sinovectomía/sinoviórtesis

- La sinovectomía debería considerarse si la sinovitis crónica persistiera, con hemorragias recurrentes frecuentes que no puedan controlarse con otros medios.
- El procedimiento puede realizarse de diversas maneras: mediante inyección intraarticular de fármacos o radioisótopos (sinoviórtesis); sinovectomía artroscópica; o sinovectomía quirúrgica abierta.[20, 21]
- La sinovectomía no invasiva siempre debería ser el primer procedimiento preferido para todos los pacientes.
- La radiosinovectomía está indicada para la sinovitis (confirmada clínicamente o mediante ultrasonido en el centro de atención) causante de 2 o más hemorragias en una articulación específica, durante los últimos 6 meses, a pesar del tratamiento adecuado.[9]
- La sinovectomía radioisotópica usando un emisor beta puro (fósforo-32, ytrio-90, renio-186 o renio-188) es altamente eficaz, tiene pocos efectos secundarios, y puede realizarse en un solo procedimiento ambulatorio.[9, 22-30]
- La elección y la dosis del radioisótopo dependen de la articulación que se inyectará, de la condición de su sinovial, y de los radioisótopos disponibles.
- Debería administrarse profilaxis antes de la radiosinovectomía; una dosis de CFC generalmente es suficiente para una sola inyección del radioisótopo.
- En la medida de lo posible, se recomienda la administración simultánea de esteroides intraarticulares.[31]
- Enseguida del procedimiento, la articulación debería permanecer en reposo durante por lo menos 24-48 horas[31, 32] con una férula u otro dispositivo de inmovilización, después de lo cual puede iniciarse la rehabilitación.
- La rehabilitación posterior a la radiosinovectomía es menos intensiva que después de una sinovectomía quirúrgica, pero sigue siendo necesaria para ayudar a los pacientes a recuperar la fuerza, la propiocepción y el uso funcional de la articulación.[15] Podría ser adecuado un programa de rehabilitación individualizado de por lo menos 3 semanas de duración.[26] El ejercicio intenso y la carga de peso deberían evitarse inmediatamente después de una radiosinovectomía.[33]
- El objetivo del tratamiento es reducir la sinovitis y la frecuencia de las hemorragias, también reduciendo indirectamente el dolor; no tiene efecto en la degeneración articular. Con la mejoría del dolor y la reducción de hemorragias, el paciente puede recuperar la función mediante la rehabilitación adecuada. La reducción del dolor generalmente ocurre de 1-3 semanas después de la inyección.[31, 32]
- El intervalo mínimo entre tratamientos repetidos en la misma articulación es de 6 meses.[31]
- Si no hubiera radioisótopos disponibles, puede considerarse la sinoviórtesis química, ya sea con rifampicina o clorhidrato de oxitetraciclina. La sinoviórtesis química puede resultar dolorosa, y la inyección esclerosante debería combinarse con un anestésico intraarticular local para reducir al mínimo el dolor, complementado con analgésicos orales (una combinación de acetaminofeno / paracetamol y un opioide), conforme sea necesario.[34-36]
- Podrían necesitarse inyecciones frecuentes; generalmente se necesitan una inyección semanal durante 5-6 semanas hasta controlar la sinovitis.[34-36]

RECOMENDACIÓN 10.2.4:

- **Para pacientes con hemofilia que presenten sinovitis crónica no resuelta, la FMH recomienda la sinovectomía no invasiva como la primera opción terapéutica preferida, usando sinovectomía radioisotópica con un emisor beta puro (fósforo-32, ytrio-90, renio-186 o renio-188). Debería utilizarse una dosis de CFC por isótopo.**
- **Observación: La elección del isótopo depende de su disponibilidad y de la articulación en la que se inyectará.**
- **Observación: La articulación debería inmovilizarse durante por lo menos 24 horas, seguida de rehabilitación gradual para restaurar la fuerza y la función.**
- **Observación: Cuando no haya radioisótopos disponibles, la sinoviórtesis química, ya sea con rifampicina o con clorhidrato de oxitetraciclina (una inyección semanal durante 5-6 semanas), constituye una alternativa, acompañada de una dosis de CFC por tratamiento, de un anestésico local y de analgésicos orales.** **BC**

- En casos en los que la sinovitis crónica sea resistente al tratamiento con radiosinovectomía, podría realizarse la embolización selectiva de los vasos sanguíneos que alimentan a la sinovial. Este procedimiento solo debería realizarse en centros médicos especializados en pruebas de imágenes.[37]

- La sinovectomía quirúrgica puede considerarse cuando otros procedimientos menos invasivos no hayan funcionado o cuando se requiera un procedimiento adicional que deba realizarse mediante artroscopía,[38] como el retiro de un osteofito tibial anterior del tobillo.
- Se sugiere la sinovectomía artroscópica por sobre la sinovectomía abierta.[39]
- Si la sinovectomía quirúrgica (ya sea abierta o artroscópica) fuera necesaria, debe garantizarse una cobertura profiláctica más larga con CFC u otros agentes hemostáticos adecuados para el procedimiento y el periodo de rehabilitación posoperatoria. El procedimiento debe realizarlo un equipo experimentado en un centro de tratamiento de hemofilia especializado.

RECOMENDACIÓN 10.2.5:

- **Para pacientes con hemofilia que presenten sinovitis crónica que ya no responda a intervenciones no operatorias, la FMH recomienda la sinovectomía quirúrgica (preferiblemente artroscópica, no abierta) realizada exclusivamente por un equipo experimentado en un centro de tratamiento de hemofilia.** BC

- Véase también el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*; el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación – Hemofilia A/Hemofilia B – Cirugía y procedimientos invasivos*; y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.

10.3 | Artropatía hemofílica

- La artropatía hemofílica puede resultar de una sola hemorragia o de hemorragias recurrentes. Generalmente evoluciona gradualmente de hemartrosis a sinovitis crónica y a extensas erosiones de la superficie articular, culminando en la fase final de destrucción articular, la artropatía hemofílica crónica,[40] la cual a menudo se manifiesta durante la segunda década de la vida, particularmente cuando la terapia profiláctica no está disponible o es inadecuada.
- Las hemorragias musculares pueden dar lugar a deformación y contractura articulares, particularmente en el caso de hemorragias en los músculos psoas o gastrocnemio. Las contracturas de flexión fijas generan pérdida de movimiento y considerable deterioro funcional, y por ende necesitan prevenirse.
- A medida que empeora la artropatía, el rango de movimiento y la inflamación de la articulación a menudo disminuyen debido a la fibrosis progresiva de la sinovial y la cápsula. Conforme la articulación se pone rígida (anquilosamiento), el dolor podría disminuir o desaparecer.
- La técnica radiográfica adecuada para la valoración de la artropatía hemofílica crónica depende de la fase de evolución.
- La IRM es útil para valorar la fase temprana de artropatía y muestra los cambios precoces osteocondrales y en los tejidos blandos.[41-43]
- Las imágenes de ultrasonido son útiles para valorar la patología de tejidos blandos y cartílago periférico en la fase temprana de la artropatía hemofílica.[44]
- Las radiografías simples no son sensibles a cambios precoces y se utilizan para valorar cambios artropáticos tardíos.[45, 46]
- Véase el *Capítulo 11: Valoración de resultados*.

Tratamiento de la artropatía hemofílica crónica

- Los objetivos del tratamiento son reducir la incidencia de hemartrosis, mejorar la función articular, mitigar el dolor, y ayudar al paciente a continuar o reanudar las actividades normales de la vida cotidiana.
- Las opciones de tratamiento para la artropatía hemofílica crónica dependen de muchos factores, entre ellos los siguientes:
  - la fase del trastorno;
  - los síntomas del paciente;
  - la edad del paciente;
  - los efectos en el estilo de vida del paciente y sus habilidades funcionales;
  - los recursos disponibles.
- El dolor debería controlarse con los analgésicos adecuados.
- Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Control del dolor*.

Fisioterapia para la artropatía hemofílica

- La fisioterapia dirigida a preservar la fuerza muscular y la habilidad funcional constituye un componente esencial del tratamiento de la artropatía hemofílica crónica.
- La intensidad de la fisioterapia debería incrementarse gradualmente y adaptarse de acuerdo con la cobertura profiláctica; la fisioterapia debería ser menos intensa en pacientes con acceso limitado a la terapia de reemplazo con CFC.
- En entornos con recursos y disponibilidad de factor limitados puede realizarse la fisioterapia sin cobertura de factor, siempre que el tratamiento lo coordine un equipo multidisciplinario experimentado, especializado en aspectos musculoesqueléticos.[47]
- La cobertura profiláctica intermitente podría ser necesaria si se presentara una hemorragia intraterapéutica como

resultado de la fisioterapia.[16] Otros métodos de terapia, como la terapia de ejercicios, la terapia manual, la electroterapia y la hidroterapia se han utilizado para complementar la fisioterapia.[48]

RECOMENDACIÓN 10.3.1:

- **Para la prevención y el tratamiento de la artropatía hemofílica crónica en personas con hemofilia, la FMH recomienda una combinación de terapia de reemplazo periódica para reducir la frecuencia de las hemorragias y fisioterapia dirigida a preservar la fuerza muscular y la habilidad funcional. La fisioterapia puede realizarse con o sin cobertura de factor, dependiendo de su disponibilidad y de la respuesta del paciente a la terapia. BC**

- Entre otras técnicas de tratamiento conservador se cuentan las siguientes:
  - serie de moldes en yeso (escayola) para corregir deformidades[49];
  - dispositivos de tracción;
  - férulas y ortesis para apoyar articulaciones dolorosas e inestables[19];
  - dispositivos de ayuda para caminar/deambular, a fin de reducir el estrés en las articulaciones que soportan peso;
  - adaptaciones en el hogar, la escuela o el trabajo, a fin de permitir la participación en actividades comunitarias y el empleo, y para facilitar actividades de la vida cotidiana.[50]

RECOMENDACIÓN 10.3.2:

- **Para la prevención y el tratamiento de las secuelas de la artropatía articular en personas con hemofilia, la FMH recomienda medidas no quirúrgicas, tales como férulas, ortesis, dispositivos de ayuda para la movilidad, y serie de moldes en yeso y dispositivos de tracción para auxiliar en la corrección de contracturas de flexión. Esto puede realizarse con o sin cobertura de factor. BC**

Intervenciones quirúrgicas

- Si las medidas no quirúrgicas no lograran proporcionar un control satisfactorio del dolor y mejorar la función, podría ser necesaria una intervención quirúrgica.
- Entre los procedimientos quirúrgicos, dependiendo del trastorno específico, se cuentan los siguientes:
  - sinovectomía y desbridamiento articular, si fuera necesario[38];
  - artroscopía para liberar adhesiones intraarticulares y corregir la compresión, particularmente en la articulación del tobillo o del codo[51];
  - liberación de tejidos blandos extraarticulares para el tratamiento de contracturas[52];
  - osteotomía para corregir deformidad angular;
  - fijadores externos para apoyar en la corrección de deformidades;[53]
  - reemplazo articular protésico (rodilla, cadera, hombro, codo o tobillo);[54]
  - escisión de la cabeza radial para pacientes selectos con artropatía radiocapitelar;[55]
  - artrodesis para artropatía del tobillo dolorosa.
- Para apoyar e incrementar las posibilidades de éxito de cualquier procedimiento quirúrgico deben estar disponibles los recursos adecuados, entre ellos profilaxis (ej.: suministro suficiente de CFC) y rehabilitación posoperatoria.[56-58]

RECOMENDACIÓN 10.3.3:

- **Para pacientes con hemofilia y artropatía hemofílica crónica en quienes las medidas no invasivas no han logrado proporcionar un control satisfactorio del dolor y mejorar la función, la FMH recomienda consulta con un especialista ortopédico en opciones quirúrgicas, entre las que pueden encontrarse las siguientes:**
  - **sinovectomía y desbridamiento articular;**
  - **artroscopía para liberar adhesiones intraarticulares y corregir la compresión;**
  - **liberación de tejidos blandos extraarticulares para el tratamiento de contracturas;**
  - **osteotomía para corregir deformidad angular;**
  - **artrodesis (del tobillo);**
  - **reemplazo articular en artritis de fase terminal.**
- **Observación: Para incrementar las posibilidades de éxito de cualquier procedimiento quirúrgico deben estar disponibles los recursos adecuados, entre ellos un suministro suficiente de CFC u otros agentes hemostáticos apropiados (ej.: agentes de desvío para pacientes con inhibidores), así como servicios de rehabilitación posoperatorios. BC**

- Véase también el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Hemorragia articular*, y el *Cuadro 7-2*; el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación – Hemofilia A/Hemofilia B – Cirugía y procedimientos invasivos*; y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.

10.4 | Hemorragia muscular

- Las hemorragias pueden presentarse en cualquier músculo del cuerpo, a menudo como resultado de una lesión o de un estiramiento repentino.
- Una hemorragia muscular se define como un episodio hemorrágico en un músculo, determinado clínicamente y/o mediante estudios de imágenes. Generalmente está relacionado con dolor y/o inflamación y discapacidad funcional, ej.: cojeo relacionado con una hemorragia en la pantorrilla.[59]
- La identificación precoz y el tratamiento adecuado de las hemorragias musculares son importantes para prevenir la contractura permanente, la recurrencia de la hemorragia, y una posible formación posterior de pseudotumores.[60]
- Los síntomas de una hemorragia muscular abarcan los siguientes:
  - molestia en el músculo y mantenimiento de la extremidad en una posición cómoda;
  - dolor fuerte si el músculo se contrae o extiende activamente;
  - tensión y sensibilidad al tacto; e
  - inflamación.
- Las hemorragias musculares en sitios relacionados con compromiso neurovascular, como los grupos musculares flexores profundos de las extremidades, requieren tratamiento inmediato para prevenir daño permanente y pérdida de función. Estos grupos abarcan los siguientes:
  - El músculo iliopsoas (riesgo de parálisis del nervio femoral);
  - los compartimentos posteriores superficiales y profundos de la antepierna (riesgo de lesión de los nervios tibial posterior y peroneo profundo); y
  - el grupo flexor de los músculos del antebrazo (riesgo de contractura isquémica de Volkmann).
- Las hemorragias también pueden presentarse en músculos más superficiales como bíceps, isquiotibiales, cuádriceps y glúteos.
- Cada vez hay más pruebas que indican que el ultrasonido musculoesquelético (USME) puede ser útil para diferenciar entre hemorragias musculares y otros síndromes de dolor regional.[61, 62] No obstante, si un paciente o un médico sospechara una hemorragia muscular o tuviera dificultades para valorar si está ocurriendo una hemorragia, se aconseja el tratamiento hemostático inmediato, antes de realizar investigaciones de confirmación o de esperar tales resultados.

Terapia de reemplazo de factor de coagulación

- Una hemorragia muscular que no recibe tratamiento puede dar lugar al síndrome compartimental (una hemorragia muscular profunda en un espacio cerrado) con daño neurovascular y de tendones secundario, y contractura muscular y necrosis. Además, un músculo lesionado que no se rehabilita adecuadamente puede tener efectos secundarios en las articulaciones adyacentes.[63]
- La mejor práctica para lograr los mejores resultados es el tratamiento inmediato de las hemorragias musculares con CFC, idealmente cuando el paciente reconoce los primeros signos de molestia o inmediatamente después del traumatismo, a fin de elevar el nivel de factor del paciente y detener la hemorragia. La terapia de reemplazo de factor debería continuar hasta que los signos y síntomas de la hemorragia desaparezcan, generalmente entre 5-7 días o más, si los signos apuntaran a una hemorragia recurrente o al empeoramiento de los síntomas neurovasculares.[64-66] (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*.)
- A menudo se requieren infusiones repetidas, particularmente cuando hay riesgo potencial de síndrome compartimental y/o cuando se requiere una rehabilitación extensa.[2, 67]
- Véase el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*, para el tratamiento de hemorragias en pacientes con inhibidores.

RECOMENDACIÓN 10.4.1:

- **Todos los pacientes con hemofilia que presenten hemorragias musculares deberían recibir inmediatamente terapia de reemplazo con factor de coagulación y, de ser pertinente, permanecer en observación para detectar complicaciones neurovasculares relacionadas con la hemorragia.** BC

Monitoreo y manejo clínicos

- Es importante monitorear al paciente continuamente para evitar la posibilidad de síndrome compartimental. Los síntomas de un posible síndrome compartimental abarcan aumento del dolor, pérdida de la sensación, pérdida de la función, y suministro sanguíneo deficiente en la zona distal. En caso de duda, mídase la presión compartimental.
- El dolor debería valorarse frecuente y periódicamente, ya que constituye un indicador indirecto de la presión compartimental.
- Las hemorragias agudas podrían requerir un incremento en el protocolo de analgesia para mitigar el dolor. (Véase

el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Control del dolor*.)

- Además de la terapia de reemplazo de factor u otra terapia hemostática adecuada, los médicos pueden aplicar las siguientes medidas como tratamiento complementario para hemorragias musculares agudas:
  - Reposo para el músculo lesionado.
  - En la medida de lo posible, elevar la zona afectada; esto podría ayudar a reducir la inflamación consiguiente.[68]
  - De ser adecuado, entablillar la extremidad afectada en una posición cómoda y ajustar el entablillado a una posición de función a medida que disminuya el dolor.
  - Aplicar hielo/compresas de hielo alrededor del músculo durante 15-20 minutos, cada 4-6 horas para mitigar el dolor. No aplicar el hielo directamente sobre la piel.
- Véase también la sección *Fisioterapia y rehabilitación para hemorragias musculares*, abajo.

RECOMENDACIÓN 10.4.2:

- **Para todos los pacientes con hemofilia que presenten hemorragias musculares, la FMH recomienda una valoración clínica detallada, calificación y monitoreo del dolor, de acuerdo con la escala del dolor de la OMS, ya que el dolor de una hemorragia muscular podría ser un indicador precoz de daños neurovasculares y tisulares reversibles.**
- **Observación: Si bien existen muchas escalas de valoración del dolor, se prefiere la escala de la OMS porque constituye una herramienta sencilla y universal que permite la medición uniforme del dolor en personas con hemofilia, y genera datos sobre resultados comparables a nivel poblacional, de importancia para impulsar la investigación y el tratamiento de la hemofilia. BC**

Síndrome compartimental

- El compromiso neurovascular constituye una emergencia musculoesquelética que requiere observación directa continua y monitoreo del compartimento afectado, para determinar la necesidad de una fasciotomía. Debería administrarse profilaxis para incrementar y mantener los niveles de factor durante 5-7 días o más, según lo requieran los síntomas, junto con fisioterapia y rehabilitación para restaurar la función muscular inicial.[69-71] (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*.)
- Si se sospechara síndrome compartimental con bases médicas, debe medirse la presión del compartimento.−De confirmarse, debería realizarse una fasciotomía dentro de las 12 horas siguientes a la aparición del síndrome compartimental.[72-74] Una fasciotomía tardía tiene una incidencia muy elevada de complicaciones y está contraindicada.[75]
- La fasciotomía precoz está relacionada con mejores resultados en los pacientes, entre ellos menores lesiones musculares y nerviosas. Una vez que se presenta un déficit neurológico motor, los pacientes rara vez se recuperan completamente después de la fasciotomía.
- En pacientes con hemofilia, si hubiera incertidumbre respecto a la suficiencia de la respuesta hemostática, como podría ocurrir en pacientes con inhibidores de alta respuesta, podría ser necesario un periodo de observación más largo para posiblemente evitar la fasciotomía y el riesgo de hemorragia incontrolada después del procedimiento.
- Sin embargo, cualquier retraso para realizar la fasciotomía después de que se ha establecido el síndrome compartimental podría generar resultados subóptimos en la recuperación del músculo y una subsecuente pérdida de la función.[76]

RECOMENDACIÓN 10.4.3:

- **En pacientes con hemofilia que presenten hemorragias musculares con señales de síndrome compartimental y compromiso neurovascular se requiere una fasciotomía dentro de las 12 horas siguientes a la aparición de los síntomas, antes de que ocurran daños irreversibles debidos a la necrosis tisular. BC**

Fisioterapia y rehabilitación para hemorragias musculares

- La fisioterapia debería iniciarse tan pronto ceda el dolor y debería incrementarse gradualmente para restaurar la longitud, fuerza y función musculares completas.[15, 73] Debería iniciarse una fisioterapia y rehabilitación supervisada y dirigida por un fisioterapeuta con experiencia en el tratamiento de la hemofilia:
  - debe garantizarse una cobertura profiláctica adecuada durante la fisioterapia y la rehabilitación. En entornos con recursos y disponibilidad de factor limitados, la fisioterapia sin cobertura de factor puede realizarse durante el periodo de rehabilitación, siempre que el tratamiento lo coordine un equipo multidisciplinario con experiencia musculoesquelética.[47]
  - Utilizar una serie de yesos o férulas, conforme sea necesario, para corregir cualquier contractura.

- Utilizar férulas de apoyo si hubiera daños neurológicos.
- Valorar periódicamente al paciente en cuanto al dolor, el cual podría indicar la recurrencia de la hemorragia.[77]

Hemorragia en el iliopsoas

- Las hemorragias en el músculo iliopsoas pueden generar daños musculoesqueléticos; por ende, la terapia de reemplazo de factor precoz y eficaz, u otras terapias hemostáticas adecuadas son esenciales para prevenir y reducir al mínimo las complicaciones inherentes.[65]
- La hemorragia en el iliopsoas tiene una presentación particular que algunas veces podría resultar engañosa.[68] Los signos pueden abarcar dolor en el abdomen inferior, la ingle, y/o la espalda baja, con incapacidad para enderezarse o ponerse de pie a partir de una postura sentada, y dolor a la extensión, pero no a la rotación de la articulación de la cadera.[64] Los síntomas de la hemorragia en el iliopsoas podrían imitar a los de la apendicitis aguda, incluso un signo de Blumberg positivo (sensibilidad tras maniobra de descompresión).[9] También podría confundirse con una hemorragia en la articulación de la cadera.
- Podría haber parestesia en el aspecto medial del muslo u otros signos de compresión del nervio femoral, tales como pérdida del reflejo del tendón rotuliano, debilidad del cuádriceps y, en última instancia, atrofia muscular.[9]
- Podría ser necesario hospitalizar a los pacientes con hemorragia en el iliopsoas para su observación y el control del dolor.
- Está indicado un estricto reposo en cama. Debería evitarse la ambulación con muletas, ya que las contracciones musculares podrían exacerbar el dolor y la hemorragia.[64-66]
- Es necesario confirmar el diagnóstico y monitorear la recuperación del paciente mediante estudios de imágenes (ultrasonido, TC,[59] o IRM[78]).[64-66]
- La actividad física debería restringirse hasta que desaparezca el dolor y mejore la extensión de la cadera. Un programa cuidadosamente supervisado de fisioterapia es indispensable para restaurar la extensión completa de la cadera, así como la función y la actividad completas, y evitar la recurrencia de la hemorragia.[64-66]
- De persistir déficits neuromusculares residuales podría ser necesario más asistencia ortopédica, con el fin de evitar la flexión de la rodilla causada por la debilidad del cuádriceps.
- Véanse también el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*, y el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.

10.5 | Pseudotumores

- Un pseudotumor es un trastorno exclusivo de la hemofilia que podría llegar a poner en peligro las extremidades o la vida.
- Se presenta como resultado de hemorragias en tejidos blandos que no recibieron el tratamiento adecuado, generalmente en un músculo adyacente al hueso, que podría resultar afectado de manera secundaria.
- De no recibir tratamiento, el pseudotumor puede crecer de manera masiva, causar presión en las estructuras neurovasculares adyacentes, y posiblemente dar lugar a fracturas patológicas.
- Podría aparecer una fístula en la piel que recubre al pseudotumor.
- Los pseudotumores pueden valorarse y recibir seguimiento mediante ultrasonidos seriados.
- Puede obtenerse una valoración más detallada y exacta de un pseudotumor mediante TC e IRM.

RECOMENDACIÓN 10.5.1:

- **Para pacientes con hemofilia que presenten hemorragias en tejidos blandos y signos de un posible pseudotumor, la FMH recomienda valoración clínica y confirmación radiológica mediante rayos X, ultrasonido, e imágenes de resonancia magnética, según sea adecuado.**
- **Observación: Si bien el ultrasonido es útil para la valoración seriada de un pseudotumor en tejidos blandos, la IRM ofrece información más detallada antes de una intervención quirúrgica.**
- **Observación: Podrían estar indicados una TC o una angiotomografía (angiograma por TC), particularmente en casos de pseudotumores grandes y/o de planificación preoperatoria.** BC

- El tratamiento de un pseudotumor depende de su ubicación, tamaño, tasa de crecimiento, y efecto en las estructuras adyacentes. Las opciones abarcan terapia de reemplazo de factor y monitoreo, aspiración, radiación, escisión quirúrgica y ablación quirúrgica.
- En caso de pseudotumores pequeños precoces puede intentarse un régimen corto (6-8 semanas) de terapia de reemplazo de factor, y monitorearse el pseudotumor mediante ultrasonidos seriados. Si se demostrara que el pseudotumor se está encogiendo, continuar la terapia de reemplazo de factor en combinación con valoraciones repetidas mediante ultrasonido durante 4-6 meses.[79, 80] (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*.)

RECOMENDACIÓN 10.5.2:

- **Para pacientes con hemofilia que presenten pequeños pseudotumores precoces (antes de la formación de una pseudocápsula) y que no tengan acceso a profilaxis periódica, la FMH recomienda un régimen corto (6-8 semanas) de terapia de reemplazo de factor de coagulación, con una posible continuación de la terapia si las valoraciones mediante ultrasonidos seriados indicaran que el pseudotumor se está encogiendo, con una nueva evaluación después de 4-6 meses.** **BC**
- El tratamiento de pseudotumores es complejo y está relacionado con una elevada tasa de posibles complicaciones. Las alternativas terapéuticas abarcan embolización, radiación, tratamiento percutáneo, remoción quirúrgica, y rellenado de la cavidad vacía.[9]
- La aspiración del pseudotumor, seguida de inyecciones de sellador de fibrina, embolización arterial, o radioterapia podría sanar algunas lesiones pequeñas.[81, 82]
- La escisión quirúrgica podría ser necesaria en caso de pseudotumores grandes. Se requiere el retiro del pseudotumor con la pseudocápsula, y no la evacuación del hematoma.
- La resección quirúrgica de grandes pseudotumores abdominales/pélvicos, que presentan un desafío particular para el manejo quirúrgico de las complicaciones de la hemofilia, solamente debería realizarla un equipo quirúrgico con experiencia en la hemofilia. La embolización preoperatoria ha resultado útil en la escisión de estos tumores de gran tamaño.

RECOMENDACIÓN 10.5.3:

- **Para pacientes con hemofilia que presenten pseudotumores grandes, la FMH recomienda la escisión quirúrgica del pseudotumor con la pseudocápsula, realizada exclusivamente por un equipo quirúrgico con experiencia en la hemofilia, en un centro de tratamiento de hemofilia, en la medida de lo posible, seguida de un estrecho monitoreo y de profilaxis a largo plazo a fin de evitar la recurrencia de hemorragias.**
- **Observación: Las fluctuaciones en los niveles de factor durante el primer año posoperatorio podrían incrementar las posibilidades de recurrencia de la hemorragia. Por ende, el monitoreo estrecho y la corrección ideal de los niveles de factor son de la mayor importancia.** **BC**

- Véase también el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*; el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación – Hemofilia A/Hemofilia B – Cirugía y procedimientos invasivos*; y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.

10.6 | Fracturas

- Las fracturas no son frecuentes en pacientes con hemofilia, a pesar de una elevada incidencia de osteopenia y osteoporosis, posiblemente debidas a menores niveles de ambulación e intensidad de actividades.[83]
- Sin embargo, un paciente con artropatía hemofílica podría correr el riesgo de fracturas en torno a una articulación con pérdida importante del movimiento, y en huesos osteoporóticos.
- El tratamiento de una fractura requiere terapia de reemplazo de factor inmediata.[83-85] Idealmente, los pacientes deberían recibir profilaxis continua (ej.: altas dosis de CFC) y deberían mantenerse niveles de factor de por lo menos 50 UI/dL, durante al menos una semana.[11, 83-85] Subsecuentemente pueden mantenerse niveles más bajos durante un periodo de 10-14 días, mientras se estabiliza la fractura, y para prevenir hemorragias en tejidos blandos. (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*.)

RECOMENDACIÓN 10.6.1:

- **Para personas con hemofilia que sufran fracturas, la FMH recomienda tratamiento inmediato con concentrados de factor de coagulación u otros agentes hemostáticos, y tratamiento continuo a fin de mantener niveles de factor suficientemente elevados para el control de hemorragias durante una semana o más, dependiendo de las posibilidades de hemorragia debido al sitio o a la estabilidad de la fractura. Subsecuentemente pueden mantenerse menores niveles de factor durante 10-14 días, a fin de prevenir hemorragias en tejidos blandos mientras se estabiliza la fractura. El monitoreo clínico es sumamente importante debido al riesgo de síndrome compartimental.** **BC**

- El plan de tratamiento debería formularse para la fractura específica e incluir cobertura profiláctica adecuada en caso de necesitarse procedimientos quirúrgicos.
- Deben evitarse los yesos de circunferencia completa y los yesos bivalvos, particularmente en las fases tempranas; son preferibles las férulas.[83] El monitoreo, especialmente de las fracturas de antebrazo, es obligatorio a fin de evitar complicaciones tales como el síndrome compartimental.
- Considerar fijadores externos para fracturas abiertas/infectadas.[86]

- Evitar la inmovilización prolongada en la medida de lo posible, ya que puede dar lugar a limitaciones importantes del rango de movimiento en las articulaciones adyacentes.[83, 84]
- Organizar la fisioterapia tan pronto como se estabilice la fractura, a fin de restaurar el rango de movimiento, la fuerza y la función musculares.[33]

RECOMENDACIÓN 10.6.2:

- **Para personas con hemofilia que sufran fracturas, la FMH recomienda férulas en lugar de yesos completos, a fin de evitar síndrome compartimental (particularmente en las fases tempranas), y fijadores externos para fracturas abiertas o infectadas. BC**

RECOMENDACIÓN 10.6.3:

- **Para personas con hemofilia que sufran fracturas, la FMH recomienda evitar la inmovilización prolongada y aconseja fisioterapia y rehabilitación supervisadas tan pronto se haya estabilizado la fractura, a fin de restaurar el rango de movimiento, la fuerza y la función musculares. BC**

- Véase también el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*; el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación – Hemofilia A/Hemofilia B – Cirugía y procedimientos invasivos*; y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.

10.7 | Cirugía ortopédica en la hemofilia

- En el caso de pacientes con hemofilia que se someten a cirugía ortopédica, los mejores resultados se logran en centros de tratamiento de hemofilia especializados, en los que equipos multidisciplinarios experimentados se encuentran preparados para atender a estos pacientes con enfoques individualizados.[5, 11]
- La cirugía planificada en múltiples sitios, con procedimientos simultáneos o escalonados puede permitir a la vez una recuperación más expedita de la marcha y la función general, así como un uso racional de la terapia de reemplazo de factor[87] o de otros agentes hemostáticos. (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*.)
- El uso de mejoradores de la coagulación locales podría ser adecuado. La infiltración de las heridas con agentes anestésicos locales (lignocaína/lidocaína y/o bupivacaína), con un sellador/aerosol de adrenalina y fibrina es útil para controlar la supuración durante operaciones en campos quirúrgicos extensos.[56, 88, 89]
- La atención posoperatoria en pacientes con hemofilia requiere, además de terapia de reemplazo de factor (preferiblemente infusión continua) u otro tipo de profilaxis, estrecho monitoreo del dolor y, con frecuencia, mayores dosis de analgésicos en el periodo posoperatorio inmediato.[56]
- Es indispensable una buena comunicación con el equipo de rehabilitación posoperatoria.[33] El conocimiento de los detalles de la cirugía realizada y el estado articular intraoperatorio facilitará la planificación de un programa de rehabilitación adecuado.
- Como parte de la atención integral, es necesaria la fisioterapia tanto pre como posoperatoria, a fin de lograr resultados funcionales óptimos.[33]

RECOMENDACIÓN 10.7.1:

- **Para pacientes con hemofilia que requieran cirugía ortopédica, particularmente en casos en los que hay supuración al cerrar heridas, así como cavidades o espacios vacíos, la FMH sugiere el uso de mejoradores de la coagulación locales y la infiltración de las heridas con agentes anestésicos locales (lignocaína/lidocaína y/o bupivacaína), con un sellador o aerosol de adrenalina y fibrina para controlar la supuración durante operaciones en campos quirúrgicos extensos. BC**

RECOMENDACIÓN 10.7.2

- **Para pacientes con hemofilia que requieran cirugía ortopédica, la FMH recomienda terapia de reemplazo de factor y un estrecho monitoreo y control del dolor, con mayores dosis de analgésicos durante el periodo posoperatorio inmediato. BC**

RECOMENDACIÓN 10.7.3:

- **Para pacientes con hemofilia durante el periodo posterior a la cirugía ortopédica, la FMH recomienda rehabilitación gradual con un fisioterapeuta con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. BC**

- Véase también el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*; el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación – Hemofilia A/Hemofilia B – Cirugía y procedimientos invasivos*; y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.

10.8 | Reemplazo articular

- El reemplazo articular está indicado en casos de artropatía hemofílica establecida, con dolor y discapacidad funcional que no responden a tratamientos no quirúrgicos o de otro tipo.
- El reemplazo articular solamente debería realizarse en centros de tratamiento de hemofilia reconocidos, con cirujanos ortopédicos experimentados y apoyo hematológico y de laboratorio adecuados.
- Tales centros contarán con un equipo multidisciplinario conformado por enfermero(a) trabajador(a) social, y fisioterapeuta familiarizados con los requisitos para pacientes con hemofilia que se someten a una artroplastía.[90]

Hemostasia durante el periodo perioperatorio

- La hemostasia meticulosa es indispensable para el éxito del procedimiento quirúrgico. Los niveles plasmáticos de factor específicos necesarios para diferentes fases de la cirugía se describen en el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-2*. Algunos centros utilizan terapia de reemplazo de factor mediante infusión continua, particularmente durante las primeras 72 horas, lo que mantiene de manera más consistente un nivel protector de factor mínimo.[91]
- Se ha demostrado que el uso perioperatorio de antifibrinolíticos y selladores de fibrina reduce la pérdida de sangre. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a la duración del tratamiento posoperatorio.[92]
- Generalmente no hay necesidad de profilaxis para trombosis venosa profunda en quienes se someten a una artroplastia bajo cobertura de factor, a menos que se mantengan niveles plasmáticos muy elevados durante el periodo posoperatorio.[93] (Para consideraciones sobre tromboembolismo venoso y tromboprofilaxis en caso de cirugía véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.)

Consideraciones quirúrgicas

- En la rodilla, a menudo hay una incongruencia anteroposterior/medio-lateral, que debería preverse. Ocasionalmente podría requerirse un implante a la medida. Con frecuencia se encuentran deformidad angular considerable, subluxación rotuliana, y subluxación posterior de la tibia, todos los cuales podrían requerir una liberación extensa de tejidos blandos.
- En algunos casos se ha recomendado el reemplazo de rodilla bilateral simultáneo, y debería considerarse la posibilidad de realizar procedimientos adicionales, de estar indicados.[87]
- Los principios para el reemplazo de rodilla son los mismos que para la población general. En la mayoría de los casos se utilizan implantes de estabilización posterior o implantes con vástagos y aumentos para defectos óseos conexos.
- Debería utilizarse cemento impregnado con antibióticos en todos los casos en los que se realiza fijación con cemento.
- El cierre de la herida debería ser meticuloso.
- No hay consenso en cuanto al uso de drenajes.
- No hay consenso en cuanto al mejor tipo de fijación para el reemplazo de cadera.[94]

Fisioterapia posoperatoria

- La fisioterapia debería iniciarse lo antes posible, idealmente el día de la cirugía. Las sesiones necesitan enfocarse en recuperar las funciones corporales, tales como el rango de movimiento y la fuerza muscular, antes de incrementar el entrenamiento funcional y la resistencia.
- Para prevenir la formación de adherencias articulares, la movilización precoz y el trabajo dedicado a recuperar el movimiento son fundamentales.[95] Durante esta fase también se requiere atención para la cicatrización retrasada de heridas y tejidos, y el riesgo de reincidencia de hemorragias. La rehabilitación funcional debería ser el objetivo, pero únicamente cuando se han restablecido todas las funciones corporales posibles.
- Los fisioterapeutas del centro de tratamiento de hemofilia generalmente constituyen el mejor recurso para formular un programa ambulatorio seguro e integral. De manera alterna, el fisioterapeuta especialista en hemofilia puede comunicarse con un fisioterapeuta de la comunidad del paciente para organizar la atención posoperatoria.[57]

RECOMENDACIÓN 10.8.1:

- **Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda reemplazo articular solamente en casos de artropatía hemofílica establecida que no responda a tratamientos no quirúrgicos o de otro tipo, y que esté acompañada de dolor, discapacidad funcional, y pérdida de participación en actividades de la vida cotidiana.**
- **Observación: El ácido tranexámico y los selladores de fibrina pueden usarse de manera perioperatoria para reducir la pérdida de sangre.**
- **Observación: Idealmente, la fisioterapia debería iniciarse el día de la cirugía, con movilización precoz y ejercicios progresivos adecuados a fin de recuperar el movimiento y la fuerza muscular.** BC

Complicaciones y consideraciones a largo plazo

- Los pacientes con hemofilia tienden a tener puntajes funcionales de rodilla menos favorables y más complicaciones posoperatorias después del reemplazo de rodilla, en comparación con la población general. Esto se debe principalmente a factores desfavorables y a la afectación de múltiples aritculaciones.[96-98]
- La cirugía de rodilla no debería retrasarse por mucho tiempo, dado que la deformidad de la flexión antes de la operación tiene un efecto considerable en el resultado posoperatorio. Las rodillas con deformidad de la flexión mayor a 25 grados corren un mayor riesgo de resultados deficientes y de presentar deformaciones de flexión después de la operación.[99]
- Anteriormente, las tasas de infección posteriores a una artroplastia en pacientes con hemofilia eran mayores que las observadas en la población general. Sin embargo, estas tasas de infección han disminuido en la última década. Actualmente se reportan casi al mismo nivel que las de la población general.[54]
- Los pacientes con hemofilia corren un mayor riesgo de contraer una infección secundaria retardada.[100]
- Los pacientes con infección por VIH o VHC pueden presentar un mayor riesgo de infección de la articulación protésica.
- La supervivencia a largo plazo de los implantes de reemplazo articular es la misma que en la población general, dependiendo del nivel de experiencia del equipo de atención de la hemofilia, del tipo de implante utilizado, y de la gravedad de la enfermedad musculoesquelética de la articulación.[54, 101]
- Véase también el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación – Hemofilia A/Hemofilia B – Cirugía y procedimientos invasivos*, y el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos – Cirugía y procedimientos invasivos*.

10.9 Efectos psicosociales de las complicaciones musculoesqueléticas

- A pesar de los grandes avances en la atención de la hemofilia en años recientes, las personas con hemofilia continúan enfrentando problemas psicosociales derivados de las complicaciones musculoesqueléticas relacionadas con la hemofilia. En particular, esto afecta a quienes crecieron antes del uso de la profilaxis y a quienes no tienen acceso a la profilaxis.[102]
- Un estudio de personas con hemofilia moderada y grave determinó que quienes padecían una artropatía más importante experimentaban una menor calidad de vida, particularmente en el aspecto físico.[103]
- Las limitaciones psicosociales de la artropatía hemofílica pueden agravarse debido a los siguientes factores:[104]
  - cambios en la marcha;
  - afectación de múltiples articulaciones;
  - dolor crónico.
- Los efectos psicosociales de estos factores agravantes pueden generar lo siguiente:[104]
  - ausentismo escolar o laboral;
  - limitaciones en la participación deportiva;
  - reducción en la socialización y/o aumento del aislamiento;
  - autopercepción negativa relacionada con la imagen corporal, la masculinidad y/o la autoestima;
  - falta de un sentido de normalidad;
  - flexibilidad física limitada en cuanto a posturas sexuales;
  - problemas con las relaciones personales;
  - pérdida de roles y/o cambio de roles;
  - aumento del cansancio;
  - comportamientos de afrontamiento negativos.
- En personas con hemofilia, la discapacidad generada por la enfermedad articular con frecuencia ocurre a una edad más temprana que en la población general, y podría afectar la capacidad de un desempeño confiable en el trabajo. Esto podría hacer que las personas se retiraran antes de lo planeado, generando una pérdida de roles no deseada o cambios en todos los aspectos de la vida, así como un impacto financiero negativo.[104]
- Las intervenciones psicosociales deberían adaptarse a las circunstancias y necesidades específicas de cada persona, entre ellas sus necesidades físicas, emocionales, sociales, educativas y culturales.[105]
- Las estrategias de intervención psicosocial individuales pueden orientarse a ayudar a las personas a adaptarse al dolor y a la discapacidad funcional, y a desarrollar estrategias de afrontamiento, tales como las siguientes:
  - identificar/reconocer factores estresantes y puntos fuertes;
  - parcializar las preocupaciones (es decir, establecer metas y prioridades, e idear estrategias para enfrentar los problemas uno por uno);
  - analizar las opciones;
  - buscar información;
  - fortalecer los sistemas de apoyo;
  - comunicar de manera eficaz;

  - replantear la situación;
  - utilizar técnicas de distracción;
  - utilizar autoafirmaciones de afrontamiento.[106]
- La intervención psicosocial fortalece la resiliencia del paciente al promover la autoeficacia y la eficacia de la salud, la flexibilidad cognitiva, la resistencia, el optimismo y la autoafirmación.
- La mentoría por parte de colegas y las oportunidades de aprendizaje en grupo ayudan a fomentar el apoyo, reducen el aislamiento, mejoran la receptividad a la información, y fortalecen la resiliencia.[107]

RECOMENDACIÓN 10.9.1:

- **Para pacientes con hemofilia que presenten dolor musculoesquelético crónico o limitaciones funcionales, la FMH recomienda intervenciones psicosociales adaptadas para satisfacer las necesidades específicas de cada persona, con base en sus circunstancias físicas, emocionales, sociales, educativas y culturales. BC**

RECOMENDACIÓN 10.9.2:

- **Para pacientes con hemofilia que presenten dolor musculoesquelético crónico o limitaciones funcionales, la FMH recomienda valoraciones psicosociales individualizadas específicas y estrategias de intervención orientadas a lograr una mejor calidad de vida, entre ellas asesoría psicosocial, asesoría educativa y laboral, y planificación financiera.**

RECOMENDACIÓN 10.9.3:

- **Para pacientes con hemofilia que presenten dolor musculoesquelético crónico o limitaciones funcionales, la FMH recomienda la promoción de redes de apoyo, la mentoría por colegas, y oportunidades educativas grupales a fin de apoyar su capacidad para afrontar complicaciones musculoesqueléticas, reducir el aislamiento social y fortalecer la resiliencia. BC**

Referencias

1. Llinas A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
3. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-2341.
4. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
5. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
6. Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, Sabbour A, Heijnen L. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(6):509-520.
7. Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;343:6-11.
8. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-640.
9. Rodriguez-Merchan EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):165-173.
10. Timmer MA, Foppen W, Schutgens RE, Pisters MF, Fischer K. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophlia Early Arthropathy Detection with UltraSound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e141-e143.
11. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
12. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):26-31.
13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
15. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
16. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
17. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia*. 2002;8(3):413-418.
18. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):157-160.
19. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
20. Llinas A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):177-180.
21. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*. 2005;29(5):296-300.
22. van Kasteren ME, Novakova IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(7):548-550.
23. McGuinn C, Cheng D, Aschman D, 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;23(6):926-933.
24. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):e211-e216.
25. Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, et al. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2013;19(2):275-280.
26. Teyssler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V. Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med*. 2013;16(1):44-49.
27. Martinez-Esteve A, Alvarez-Perez RM, Nunez-Vazquez R, et al. Radioisotope synoviorthesis in paediatric and adolescent patients with haemophilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(1):12-16.
28. Chew EM, Tien SL, Sundram FX, Ho YK, Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. *Haemophilia*. 2003;9(5):632-637.

29. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by 188Resulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2004;10(5):422-427.
30. Kachooei AR, Heidari A, Divband G, et al. Rhenium-188 radio-synovectomy for chronic haemophilic synovitis: evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2020;26(1):142-150.
31. European Association of Nuclear Medicine. *EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy*. European Association of Nuclear Medicine; 2002. http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf. Accessed May 3, 2020.
32. Williams PL, Crawley JC, Freeman AM, Lloyd DC, Gumpel JM. Feasibility of outpatient management after intra-articular yttrium-90: comparison of two regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6257):13-14.
33. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):108-112.
34. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia*. 2011;17(2):296-299.
35. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(Suppl 2):26-30.
36. Suh HC, Kim DK, Kang SH, et al. Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy: Korean experience with a 2-week interval protocol. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):449-456.
37. Shanmugasundaram S, Chandra V, Kolber M, Kumar A, Contractor S, Shukla PA. Endovascular management of hemarthrosis in patients with bleeding diatheses: systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:362-368.
38. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(Suppl 2 Pt 2):254-261.
39. Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):38-44.
40. Poenaru DV, Patrascu JM, Andor BC, Popa I. Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(5):685-692.
41. Doria AS, Lundin B, Miller S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia*. 2008;14(2):303-314.
42. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2009;15(5):1168-1171.
43. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*. 2007;13(3):293-304.
44. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
45. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(3):287-305.
46. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
47. John JA. Low-cost treatment for haemophilic knee contractures [rapid response]. *BMJ*. 1997;315:962.
48. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):CD011180.
49. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):20-24.
50. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):25-29.
51. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia*. 2002;8(3):372-374.
52. Rodriguez-Merchan EC. Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):5-9.
53. Balci HI, Kocaoglu M, Eralp L, Bilen FE. Knee flexion contracture in haemophilia: treatment with circular external fixator. *Haemophilia*. 2014;20(6):879-883.
54. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(8):1085-1089.
55. Atalar AC, Koc B, Birisik F, Ersen A, Zulfikar B. Benefits of radial head excision in patients with haemophilia: mid-term functional results. *Haemophilia*. 2016;22(1):e25-e29.
56. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
57. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):989-998.
58. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
59. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
60. Caviglia HA, Landro ME, Salgado P, Douglas Price AL, Daffunchio C, Neme D. Epidemiology of iliopsoas haematoma in patients with haemophilia. *J Epidemiol Res*. 2016;2(2):18-21.
61. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
62. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
63. Stephensen D, Drechsler WI, Scott OM. Influence of ankle plantar flexor muscle architecture and strength on gait in boys with haemophilia in comparison to typically developing children. *Haemophilia*. 2014;20(3):413-420.
64. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia*. 2003;9(6):721-726.
65. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463-467.
66. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;328:19-24.
67. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158-165.
68. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
69. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surg Br*. 1983;65(1):19-23.
70. Beyer R, Ingerslev J, Sorensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):926-931.
71. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia: clinical features and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1987;69(1):100-102.
72. Llinas A, Silva M, Pasta G, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):132-135.

73. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop*. 2015;12(4):237-241.
74. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol*. 2008;45(2 Suppl 1):S58-S63.
75. Sheridan GW, Matsen FA 3rd. Fasciotomy in the treatment of the acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58(1):112-115.
76. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of acute compartment syndrome in the emergency department. *J Emerg Med*. 2019;56(4):386-397.
77. Beeton KE, Rodríguez-Merchan C, Alltree J, Cornwall J. *Rehabilitation of Muscle Dysfunction in Hemophilia*, Revised ed. Treatment of Hemophilia Monograph No. 24. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2012. http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1158.pdf. Accessed February 13, 2020.
78. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(Suppl 1):S69-S73.
79. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia*. 2009;15(1): 253-260.
80. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop*. 1995;19(4):255-260.
81. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia, part II: muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine*. 2002;69(6):556-559.
82. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia*. 2009;15(2):448-457.
83. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia*. 2002;8(2):104-111.
84. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A—experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia*. 2007;13(4):391-394.
85. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2008;14(3):661-664.
86. Lee V, Srivastava A, PalaniKumar C, et al. External fixators in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(1):52-57.
87. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1741-1743.
88. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia*. 1999;5(6):392-396.
89. Serban M, Poenaru D, Pop L, et al. Surgery—a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie*. 2009;29(Suppl 1):S39-S41.
90. Alhaosawi MM. Guidelines of management of musculoskeletal complications of hemophilia. *J Appl Hematol*. 2014;5(3):75-85.
91. Wong JM, Mann HA, Goddard NJ. Perioperative clotting factor replacement and infection in total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(4):607-612.
92. Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, et al. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):402.
93. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(19):1801-1811.
94. Parsa A, Azizbaig Mohajer M, Mirzaie M. Hip arthroplasty in haemophilia: a systematic review. *Hip Int*. 2018;28(5):459-467.
95. Strauss AC, Schmolders J, Friedrich MJ, et al. Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees. *Haemophilia*. 2015;21(4):e300-e305.
96. Rodriguez-Merchan EC. Correction of fixed contractures during total knee arthroplasty in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1): 33-38.
97. Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee. *J Arthroplasty*. 2005;20(5):664-668.
98. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(1):85-91.
99. Atilla B, Caglar O, Pekmezci M, Buyukasik Y, Tokgozoglu AM, Alpaslan M. Pre-operative flexion contracture determines the functional outcome of haemophilic arthropathy treated with total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(3):358-363.
100. Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection. *Haemophilia*. 2011;17(5):e8 31-e832.
101. Song SJ, Bae JK, Park CH, Yoo MC, Bae DK, Kim KI. Mid-term outcomes and complications of total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy: a review of consecutive 131 knees between 2006 and 2015 in a single institute. *Haemophilia*. 2018;24(2):299-306.
102. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the Sao Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia*. 2017;23(5):682-688.
103. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005;11(1):43-48.
104. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia*. 2012;18(5):699-707.
105. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*. 2014;20(1):44-51.
106. Santavirta N, Bjorvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Konttinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum*. 2001;45(1):48-55.
107. Breakey VR, Bouskill V, Nguyen C, Luca S, Stinson JN, Ahola Kohut S. Online peer-to-peer mentoring support for youth with hemophilia: qualitative needs assessment. *JMIR Pediatr Parent*. 2018;1(2):e10958.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de *Información de apoyo.*

11 VALORACIÓN DE RESULTADOS

Pradeep M. Poonnoose[1] | Brian M. Feldman[2] | Piet de Kleijn[3] | Manuel A. Baarslag[4] | Radoslaw Kaczmarek[5] | Johnny Mahlangu[6] | Margaret V. Ragni[7] | Glenn F. Pierce[8] | Alok Srivastava[9]

[1]Departamento de Ortopedia, Christian Medical College, Vellore, India
[2]Departamento de Pediatría, Universidad de Toronto, División de Reumatología, Hospital para Niños Enfermos, Toronto, Ontario Canadá
[3]Centro Médico Universitario Van Creveldkliniek, Utrecht, Utrecht, Países Bajos
[4]Bemmel, Países Bajos
[5]Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, Indiana, EE. UU.
[6]Departamento de Medicina Molecular y Hematología, Universidad de Witwatersrand, Servicio Nacional de Laboratorio de Salud, Johannesburgo, Sudáfrica
[7]División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania, EE. UU.
[8]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[9]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

Todos los enunciados identificados como recomendaciones están basados en consenso, como lo indican las iniciales BC.

11.1 | Introducción

- Para optimizar el tratamiento y tomar decisiones racionales desde el punto de vista económico se requieren pruebas científicas objetivas, tanto de corto como de largo plazo, de los resultados del régimen de tratamiento.[1]
- Los resultados se refieren al estado de un paciente que se presenta a partir de una enfermedad o de una intervención médica. Se valoran por medio de evaluaciones clínicas que abarcan el uso de instrumentos de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), tanto genéricos como específicos para un trastorno; de mediciones de los resultados reportados por los pacientes (RRP); y de pruebas de laboratorio que incluyen estudios de imágenes.[2-7] Estos instrumentos miden una variedad de parámetros, entre ellos actividades y participación, estructura y función corporales, carga de la enfermedad, y estado de salud subjetivo, como se describe más adelante en este capítulo.
- Los instrumentos de valoración, tanto genéricos como específicos para la hemofilia, permiten evaluar la naturaleza de las discapacidades físicas y las limitaciones funcionales, y su impacto en la vida de las personas con hemofilia y sus familiares.[1]
- El uso cada vez más extendido de estos instrumentos uniformizará la valoración y permitirá comparaciones de datos entre individuos y cohortes.[8-10]

Propósitos de la valoración de resultados

- La valoración de resultados puede usarse para seguir el curso de la enfermedad de una persona; para obtener información a fin de orientar la atención médica habitual; para medir la respuesta a la terapia, y para determinar si hay necesidad de modificarla. La valoración de resultados también puede utilizarse para cuantificar la salud de un grupo de pacientes; para medir la calidad de la atención; y para abogar por recursos.
- Además, la valoración de resultados puede utilizarse con fines de investigación, tales como documentar el historial natural de la enfermedad; probar nuevas terapias, o comparar diferentes terapias.
- La investigación de los resultados de salud puede usarse para documentar decisiones relacionadas con gastos de tratamiento.

11.2 | Valoración de resultados en la hemofilia

- La valoración de resultados en la hemofilia debería abarcar dos aspectos: Resultados relacionados con la enfermedad y resultados relacionados con la terapia.
- Los resultados relacionados con la enfermedad se refieren a la eficacia de la terapia hemostática y se reflejan en resultados tales como los siguientes:
  - frecuencia de hemorragias; e
  - impacto de las hemorragias en el sistema musculoesquelético y otros sistemas, a corto y

largo plazo, inclusive el impacto psicosocial de la hemofilia.
- Los resultados relacionados con la terapia necesitan monitorearse usando un plan prospectivo y sistemático, y deberían abarcar pruebas a personas que reciben tratamiento con concentrados de factor de coagulación (CFC) para la detección de inhibidores. (Véase el *Capítulo 8: Inhibidores del factor de coagulación*.)
- Otras complicaciones menos comunes de la terapia de reemplazo con CFC abarcan trombosis y reacciones alérgicas/anafilácticas. (Véase el *Capítulo 9: Problemas de tratamiento específicos*.)

Frecuencia de las hemorragias

- La frecuencia de las hemorragias (particularmente hemorragias articulares y musculares), y la respuesta al tratamiento han sido los indicadores más importantes de la eficacia de la terapia hemostática y los mejores indicadores pronósticos alternos de los resultados musculoesqueléticos a largo plazo.
- Pacientes/cuidadores deben documentar todas las hemorragias en tiempo real, conforme se presentan, usando diarios manuales o electrónicos u otros sistemas de informes, y su proveedor de atención médica debería analizarlos periódicamente (por lo menos una vez al año), usando un protocolo estandarizado. (Véase el *Capítulo 2: Atención integral de la hemofilia – Terapia en el hogar – Autotratamiento*.)
- En particular, las hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) requieren documentación debido a su posible impacto en las funciones neurológicas y musculoesqueléticas.
- Dadas las posibles dificultades para la determinación clínica de hemorragias articulares y musculares, y a fin de dar consistencia a la documentación de este importante parámetro, deberían seguirse los criterios definidos por el Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia.[11]
- Una hemorragia articular se define como una sensación inusual de "aura" en la articulación, en combinación con cualquiera de los siguientes signos:[11]
  - inflamación en aumento o calentamiento de la piel que recubre a la articulación;
  - dolor en aumento; o
  - pérdida progresiva del rango de movimiento o dificultad para usar la extremidad, en comparación con los valores iniciales.
- Una hemorragia muscular se define como un episodio hemorrágico en un músculo, determinado clínicamente y/o mediante estudios de imágenes, generalmente relacionado con dolor y/o inflamación, y pérdida de movimiento en comparación con los valores iniciales.[11]
- En bebés y niños pequeños, la renuencia a utilizar la extremidad podría ser un indicador de hemorragia articular o muscular.[11]
- Se han establecido definiciones de la eficacia de la terapia hemostática para hemorragias articulares y musculares, las cuales deberían utilizarse para documentar los resultados del tratamiento. (Véase el *Capítulo 7: Tratamiento de hemorragias específicas – Cuadro 7-1*.)

RECOMENDACIÓN 11.2.1:

- **Para proveedores de atención a personas con hemofilia, la FMH recomienda asegurarse de que pacientes/cuidadores documenten en tiempo real la frecuencia de todas las hemorragias, y de repasar juntos estos datos por lo menos una vez al año, con particular énfasis en hemorragias intraarticulares, intramusculares y en el sistema nervioso central, incluyendo el estado de su recuperación. Para estos fines deberían usarse los criterios estandarizados definidos por el Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia. BC**

Valoración del dolor en la hemofilia

- El dolor en la hemofilia puede ser agudo (como el de una hemorragia aguda) o crónico (como resultado de la artropatía), o podrían presentarse ambos de manera concurrente.
- El dolor relacionado con la hemofilia puede valorarse usando escalas de calificación unidimensionales numéricas o visuales,[12] tales como la Escala FACES de Wong-Baker,[13, 14] o cuestionarios multidimensionales sobre el dolor, como el cuestionario genérico McGill sobre el dolor[15] o el Cuestionario Breve del Dolor (CBD),[16, 17] o instrumentos específicos para la enfermedad, tales como el Cuestionario Multidimensional del Dolor en la Hemofilia (MHPQ, por su sigla en inglés).
- El dolor también puede calificarse mediante subescalas en los cuestionarios de calidad de vida, –tanto genéricos[18] como específicos para la enfermedad–[19] y también como parte de instrumentos específicos de valoración de las articulaciones, tales como el Puntaje Gilbert[20] y el Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia (HJHS, por su sigla en inglés).[21]
- El dolor se valora y aborda mejor en un contexto de atención integral.[16]

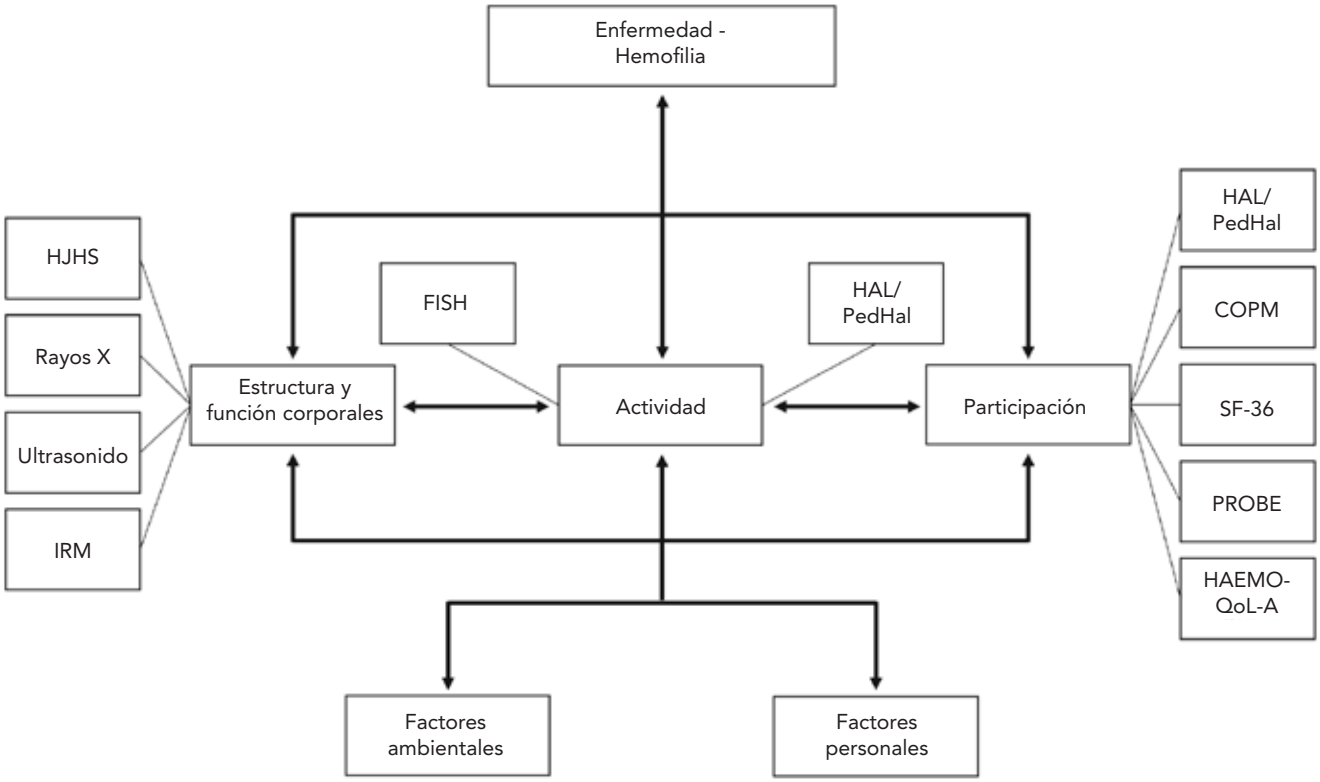


Figura 11-1 Modelo de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF), con instrumentos para la valoración de resultados relacionados con dominios. COPM, Herramienta Canadiense de Medición del Desempeño ocupacional; FISH, Puntaje de Independencia Funcional en la Hemofilia; HAEMO-QoL-A, Cuestionario de calidad de Vida Específico para la Hemofilia en Adultos; HAL, Lista de Actividades para la Hemofilia; HJHS, Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia; IRM, imágenes por resonancia magnética; PedHAL, Lista Pediátrica de Actividades para la Hemofilia; PROBE, Resultados, Cargas y Experiencias Reportadas por el Paciente; SF-36, Instrumento Cuestionario Corto con 36 Ítems; US, ultrasonido.

Dominios para evaluar el impacto de hemorragias en el sistema musculoesquelético y otros sistemas

- En trastornos como la hemofilia se recomienda que los resultados se valoren según los dominios del modelo de Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).[22, 23]
- De acuerdo con la CIF, la evaluación de la discapacidad y de la salud[4, 24] debería centrarse en el impacto de la enfermedad en las estructuras y funciones corporales, en las actividades y en la participación.
- Estos dominios pueden verse afectados por factores contextuales individuales que representan las circunstancias y los antecedentes de una persona, e incluyen factores tanto ambientales como personales.
- Los factores ambientales abarcan los entornos físicos, sociales y comportamentales en los que una persona vive y realiza sus actividades cotidianas.
- Los factores personales comprenden aspectos que no necesariamente forman parte del estado de salud de una persona, tales como edad, sexo y condición indígena.
- Véase la *Figura 11-1* para un panorama general del modelo CIF y de los instrumentos de valoración de resultados por dominio.
- El concepto de calidad de vida (CV) es complejo y comprende muchas características del entorno social, cultural, económico y físico de una persona, así como su estado de salud física y mental.[4, 22]
- La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un sinónimo del estado de salud autorreportado; las mediciones de CVRS generalmente abarcan varios aspectos

ID del sujeto: _____ Nombre del fisioterapeuta: _____

Fecha: _____
aaaa / mmm / dd

Nº de evaluación: _____

Hora: _____

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

	Codo izquierdo		Codo derecho		Rodilla izquierda		Rodilla derecha		Tobillo izquierdo		Tobillo derecho	
Hinchazón		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Duración (Hinchazón)		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Atrofia muscular		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Crepitantes en el movimiento		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Pérdida de flexión		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Pérdida de extensión		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Dolor articular		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Fuerza		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Total de articulaciones												

Suma del total de articulaciones + ☐

Puntuación de la marcha global ☐

(☐ NE incluido en los ítems de la marcha)

Puntuación HJHS total = ☐

NE = No evaluable

Hinchazón
0 = Sin hinchazón
1 = Leve
2 = Moderada
3 = Intensa

Duración
0 = Sin hinchazón o < 6 meses
1 = ≥ 6 meses

Crepitantes en el movimiento
0 = Ninguna
1 = Leve
2 = Intensa

Pérdida de flexión

	Lado contralateral:	**Tablas normativas:**
	0 = < 5 grados	0 = Dentro del rango
	1 = Pérdida de 5 a 10º	1 = Pérdida de 1 a 4º
	2 = Pérdida de 11 a 20º	2 = Pérdida de 5 a 10º
	3 = Pérdida de > 20º	3 = Pérdida de > 10º

Atrofia muscular
0 = Ninguna
1 = Leve
2 = Severa

Pérdida de extensión (desde hiperextensión)

	Lado contralateral:	**Tablas normativas:**
	0 = < 5 grados	0 = Dentro del rango
	1 = Pérdida de 5 a 10º	1 = Pérdida de 1 a 4º
	2 = Pérdida de 11 a 20º	2 = Pérdida de 5 a 10º
	3 = Pérdida de > 20º	3 = Pérdida de > 10º

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.

NOTA: existe un manual de instrucciones anexo y hojas de trabajo necesarias para la administración de la HJHS

Comentarios generales:

_____

_____

_____

2014-11-14

Hemophilia Joint Health Score 2.1 , © The Hospital for Sick Children, Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine, the Regents of the University of Colorado, Karolinska Hospital, University Medical Center Utrecht, 2009. Used under license by The Hospital for Sick Children

FIGURE 11-2 Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia 2.1 – Hoja de puntaje resumido.[42] Disponible en: https://ipsg.ca/portal

del modelo CIF.[25] Para que sean significativas es mejor no utilizarlas de manera aislada, sino junto con la valoración de la estructura y función corporales, y las actividades.
- Si bien la mayoría de los instrumentos de valoración de resultados han sido validados para niños mayores, hay escasez de instrumentos específicos para la enfermedad validados para valorar los resultados en niños muy pequeños con hemofilia grave (es decir, menores de 4 años) durante el periodo en el que generalmente inician la profilaxis de largo plazo y las posibilidades de formación de inhibidores son las más elevadas.
- La capacidad de los instrumentos para detectar cambios sutiles después de intervenciones de tratamiento en niños con buen estado articular y baja frecuencia de hemorragias es limitada y requiere una mayor atención.[26]

11.3 | Estructura y función corporales

- La estructura corporal se refiere a las estructuras anatómicas y partes corporales, tales como órganos, extremidades y sus componentes.[22, 24]
- La función corporal se refiere a las funciones fisiológicas de estos sistemas, tales como rango de movimiento, fuerza y estabilidad articular.
- En la hemofilia, esto se refiere, por ejemplo, al estado de articulaciones y grupos musculares específicos, valorados tanto clínica como radiológicamente.

Medidas recomendadas de la estructura y función corporales en la hemofilia

- El Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia (HJHS, por su sigla en inglés) es el mejor estudiado de los instrumentos para el examen físico, tanto de niños como de adultos.[21, 27, 28] (Véase la *Figura 11-2*.)
- El Puntaje Radiológico de Pettersson[29] constituye la medición mediante imágenes de la estructura articular más ampliamente utilizada. Este puntaje no es sensible a cambios precoces; por ende, se han desarrollado instrumentos más sensibles para valorar la artropatía. (Véase el *Cuadro 11-1*.)
- Las imágenes por resonancia magnética (IRM) son posiblemente la medida más sensible de la estructura articular. Hay varias escalas que pueden utilizarse para cuantificar la artropatía mediante IRM;[30, 31] sin embargo, esta modalidad es costosa, tardada y difícil de usar en caso de niños pequeños. (Véase el *Cuadro 11-2*.)
- En la actualidad, se dispone de sistemas de puntaje para la evaluación de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (US),[32-35] los cuales pueden detectar derrame articular,[36] enfermedad articular precoz,[37] y enfermedad articular subclínica,[38] y fomentar la observancia del régimen de medicamentos.[39] (Véase el *Cuadro 11-3*.)
- Los algoritmos de puntaje con US pueden ser relativamente subjetivos, pero su confiabilidad puede mejorarse si la valoración la realiza un proveedor de atención médica especializado en la hemofilia, con capacitación en US musculoesquelético.[35]
- Están surgiendo pruebas científicas que apuntan a que el ultrasonido musculoesquelético (USME) podría ser útil para la valoración clínica y el tratamiento de artropatía hemofílica dolorosa, ya que puede diferenciar entre hemorragias articulares e inflamación articular, y entre hemorragias articulares y otros síndromes de dolor regional.[40, 41] No obstante, en cualquier circunstancia, si el paciente o el

CUADRO 11-1 Puntaje Radiológico de Pettersson[29]

Cambios radiológicos	Hallazgos	Puntaje[a]
Osteoporosis	Ausente	0
	Presente	1
Agrandamiento de la epífisis	Ausente	0
	Presente	1
Irregularidad de la superficie subcondral	Ausente	0
	Leve	1
	Pronunciado	2
Angostamiento del espacio articular	Ausente	0
	<50%	1
	>50%	2
Formación de quistes subcondrales	Ausente	0
	1 quiste	1
	>1 quiste	2
Erosiones en el margen de la articulación	Ausente	0
	Presente	1
Incongruencia entre superficies articulares	Ausente	0
	Leve	1
	Pronunciado	2
Deformidad (angulación y/o desplazamiento de huesos articulares)	Ausente	0
	Leve	1
	Pronunciado	2

[a] Puntaje articular posible: 0-13 puntos para cada articulación (puntaje total posible, 6 × 13 = 78)

médico sospecharan una hemorragia articular o muscular aguda, o tuvieran dificultad para valorar si está ocurriendo una hemorragia, se recomienda el tratamiento hemostático inmediato, antes de realizar investigaciones de confirmación o de esperar los resultados de las mismas.

11.4 | Actividades y participación

- La actividad se refiere a la ejecución de una tarea o acción por parte de una persona.[4] En el contexto de la hemofilia, la actividad generalmente se refiere a actividades instrumentales de la vida cotidiana (ej.: caminar, subir escaleras, cepillarse los dientes, aseo personal).
- La participación se refiere a la intervención en situaciones de la vida, en el contexto de interacciones sociales.

CUADRO 11-2 Escala del IPSG para la valoración de la artropatía hemofílica mediante IRM[43]

Cambios en tejidos blandos	Derrame/hemartrosis	Pequeña	(1) ____
		Moderada	(2) ____
		Considerable	(3) ____
	Hipertrofia sinovial	Pequeña	(1) ____
		Moderada	(2) ____
		Considerable	(3) ____
	Hemosiderina	Pequeña	(1) ____
		Moderada	(2) ____
		Considerable	(3) ____
Subpuntaje para cambios en tejidos blandos		Máximo 9 puntos	____
Cambios osteocondrales	Erosiones en la superficie que afectan al córtex subcondral o a los márgenes articulares	Cualquier erosión en la superficie	(1) ____
		La mitad de la superficie articular erosionada o más, en por lo menos un hueso.	(1) ____
	Quistes subcondrales	Por lo menos un quiste subcondral	(1) ____
		Quistes subcondrales en por lo menos dos huesos, o cambios quísticos que afectan un tercio de la superficie articular o más, en por lo menos un hueso.	
	Degradación del cartílago	Cualquier pérdida de altura del cartílago articular.	(1) ____
		Pérdida de la mitad del volumen total del cartílago articular o más, en por lo menos un hueso.	(1) ____
		Pérdida del grosor completo del cartílago articular, en por lo menos una parte de la superficie, en por lo menos un hueso.	(1) ____
		Pérdida del grosor completo del cartílago articular, incluyendo por lo menos la mitad de la superficie articular, en por lo menos un hueso.	(1) ____
Subpuntaje para cambios osteocondrales		Máximo 8 puntos	____

Abreviaciones: IPSG, Grupo Internacional de Estudio sobre Profilaxis; IRM, imágenes por resonancia magnética.

- A menudo es difícil categorizar distintivamente elementos e instrumentos de valoración de resultados que pertenezcan solamente a uno de estos dos dominios; por ende, ambos dominios con frecuencia se combinan en la valoración de resultados.
- En la hemofilia, la medición de actividades se define como autorreportada o basada en el desempeño (es decir, observada).[22]

Instrumentos recomendados para medir actividades y participación

- La Lista de Actividades para la Hemofilia (HAL por su sigla en inglés)[15, 44] es un instrumento de medición específico para la enfermedad. Constituye la medición mejor estudiada de actividades autorreportadas para adultos[45] y se ha traducido a muchos idiomas. Los tres subpuntajes (extremidad superior, extremidad inferior básica y extremidad inferior compleja) han resultado útiles en Estados Unidos y en el Reino Unido.[15, 16, 46] (Véase el *Cuadro 11-4*.)
- La Lista Pediátrica de Actividades para la Hemofilia (PedHAL por su sigla en inglés)[47] se deriva de la HAL. Es una medición autorreportada para niños con hemofilia.[45] (Véase el *Cuadro 11-5*.)
- Las listas HAL y PedHAL las desarrollaron proveedores de atención médica para la hemofilia de los Países Bajos; por ende, podrían no funcionar tan bien cuando se usan en otros entornos culturales.[48, 49]
- El Puntaje de Independencia Funcional en la Hemofilia (FISH, por su sigla en inglés)[48, 50] constituye la medición del desempeño observado para personas con hemofilia mejor estudiada,[45] con múltiples informes de uso en diferentes países y grupos de edad. (Véase el *Cuadro 11-6*.)
- El Cuestionario sobre Resultados, Cargas y Experiencias Reportadas por el Paciente (PROBE, por su sigla en inglés) también incluye mediciones que valoran actividades y participación, tales como escuela/educación, empleo, vida familiar, e impacto en actividades de la vida cotidiana.[6, 7] (Véase la sección *11.8 Resultados reportados por pacientes*, abajo.)
- La Herramienta Canadiense de Medición del Desempeño Ocupacional (COPM, por su sigla en inglés)[51] y el Cuestionario de la Universidad McMaster, Toronto (Canadá) sobre Discapacidad del Paciente (MACTAR, por su sigla

CUADRO 11-3 Método de puntaje HEAD-US[32]

Actividad de la enfermedad (sinovitis)	Escala
Sinovial hipertrófica	
0. Ausente/mínima	0
1. Leve/moderada	1
2. Grave	2
Daño de la enfermedad (superficies articulares)	
Cartílago	
0. Normal	0
1. Anormalidades de ecotextura, pérdida parcial/completa focalizada del grosor del cartílago que abarca <25% de la superficie blanco.[a]	1
2. Pérdida parcial/completa del grosor del cartílago que abarca ≤50% de la superficie blanco.[a]	2
3. Pérdida parcial/completa del grosor del cartílago que abarca >50% de la superficie blanco.[a]	3
4. Destrucción completa del cartílago o visualización ausente del cartílago articular en la superficie ósea blanco.[a]	4
Hueso	
1. Normal	0
2. Irregularidades leves del hueso subcondral, con/sin osteofitos iniciales alrededor de la articulación.	1
3. Hueso subcondral afectado, con/sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes alrededor de la articulación.	2

Abreviaciones: HEAD-US, *Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound* (Detección precoz de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido).

[a] Codo, aspecto anterior de la epífisis humeral distal; rodilla, tróclea femoral; tobillo, aspecto anterior del domo talar.

en inglés)[52] son instrumentos genéricos que se han usado para la valoración cotidiana de la percepción de una persona de los cambios en los dominios de actividades y participación. Pueden utilizarse para escalonar el logro de metas.

CUADRO 11-4 Lista de Actividades para la Hemofilia (HAL) 2005[15]

	Ítems (n)
HAL general	42
Dominios de HAL	
Acostarse/sentarse/hincarse/levantarse	8
Funciones de las piernas	9
Funciones de los brazos	4
Uso de medios de transporte	3
Autocuidados	5
Tareas en el hogar	6
Actividades recreativas y deportes	7
Componentes de HAL	
Extremidad superior (HAL_{upper})	9
Extremidad inferior básica (HAL_{lowbas})	6
Extremidad inferior compleja (HAL_{lowcom})	9

Nota: Disponible en múltiples idiomas en: http://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-activities-list-hal/

CUADRO 11-5 Lista Pediátrica de Actividades para la Hemofilia (PedHAL) v.11[47]

	Ítems (n)
PedHAL general	53
Dominios de PedHAL	
Acostarse/sentarse/hincarse/levantarse	10
Funciones de las piernas	11
Funciones de los brazos	6
Uso de medios de transporte	3
Autocuidados	9
Tareas en el hogar	3
Actividades recreativas y deportes	11

Nota: Disponible en: http://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-pediatric-pedhal/

11.5 | Factores ambientales y personales

Factores ambientales

- Si bien los factores ambientales forman parte del modelo CIF, a menudo no se consideran "resultados" en sí mismos, aunque podrían representar la mayor intervención en el proceso de rehabilitación.[4]
- Los factores ambientales que inciden en los resultados abarcan facilitadores y barreras del tratamiento. Entre estos se cuentan acceso a un centro para el tratamiento integral de la hemofilia, disponibilidad de CFC, comprensión médica, cobertura de seguro médico,[53] y distancia para llegar a un centro de tratamiento de hemofilia.[54]
- En el caso de niños con hemofilia, el apoyo familiar y, de ser necesario, el apoyo y la valoración psicosocial proporcionada por el equipo de atención de la hemofilia, podría ser un factor facilitador importante.

Factores personales

- Las fortalezas y deficiencias personales de un paciente pueden incidir de manera importante en los resultados del tratamiento.
- La valoración de los factores, tales como el locus de control, y características personales, como enojo, depresión y optimismo, pueden usarse para orientar y documentar la atención individual o la investigación.[55]
- Otro factor de incidencia importante y cuantificable en los resultados del tratamiento es la observancia del mismo por parte del paciente/su familia.[56, 57]

CUADRO 11-6 Puntaje de Independencia Funcional en la Hemofilia (FISH)[48]

Lista de actividades valoradas		
Autocuidados	**Transferencias**	**Locomoción**
Alimentarse	Cambiar de silla	Caminar
Arreglarse	Ponerse en cuclillas	Subir escaleras
Bañarse		Correr
Vestirse		

Nota: El puntaje para cada actividad es del 1 al 4, dependiendo del grado de independencia: 1, no la puede realizar; 2, requiere ayuda de un asistente; 3, puede realizar la actividad sin ayuda, pero no como una persona sana; 4, puede realizar la actividad como cualquier otra persona sana. Disponible en: http://elearning.wfh.org/resource/functional-independence-score-in-hemophilia-fish/.

11.6 | Factores económicos

- Los costos y los beneficios relacionados con la atención médica pueden cuantificarse y utilizarse en actividades de investigación, desarrollo de programas y cabildeo.

Costos directos

- Los costos directos abarcan el costo de tratamientos médicos, servicios de salud, y suministros médicos y quirúrgicos.
- Los CFC para pacientes con hemofilia grave generalmente constituyen más del 90% de los costos relacionados con el tratamiento.[58]

Costos indirectos

- Los costos indirectos surgen de la pérdida de productividad laboral de los pacientes adultos y de padres de pacientes pediátricos debido al tiempo que pasan dedicados a la atención de la hemofilia de sus hijos.
- Los costos debidos a enfermedad o búsqueda de atención médica algunas veces son similares, pero con frecuencia varían según el país.[59]

11.7 | Calidad de vida relacionada con la salud

- La calidad de vida relacionada con la salud es un sinónimo del estado de salud subjetivo (autorreportado o reportado por la familia).[25]
- Los instrumentos de medición de la CVRS generalmente son cuestionarios cuyo objetivo es calificar la salud del paciente de manera global.
- Dada su naturaleza global, las mediciones de la CVRS a menudo tienen un alcance más superficial que las mediciones individuales de los diferentes dominios mencionados anteriormente; por ende, se aplican mejor en combinación con valoraciones específicas de los dominios CIF, que por sí solos.[60]
- Un problema adicional para su uso es que deben validarse en el idioma y los contextos sociales y culturales del lugar donde se aplicarán.
- **Instrumentos más utilizados para medir la calidad de vida relacionada con la salud**
- El EQ-5D[2, 3] y el SF-36[61, 62] son instrumentos genéricos ampliamente utilizados para valorar la CV en la hemofilia. (Véanse los *cuadros 11-7 y 11-8*.)

CUADRO 11-7 Instrumento EQ-5D[68]

Sistema descriptivo EQ-5D[a]	EQ-EVA
Movilidad Autocuidado Actividades habituales Dolor/molestia Ansiedad/depresión	Registra la salud autorreportada del encuestado en una escala análoga visual, vertical, que va del 0 (el peor estado de salud imaginable) al 100 (el mejor estado de salud imaginable).

Abreviaciones: EQ-5D, 5 Dimensiones de EuroQoL (Instrumento Europeo de Medición de la Calidad de Vida); EQ, EuroQoL; EVA, escala visual análoga.

[a] Hay versiones disponibles con tres elementos, cinco elementos y juveniles.

CUADRO 11-8 Instrumento Cuestionario Corto con 36 Ítems (SF-36)[69]

	Ítems (n)
SF-36 general	36
Dominios del SF-36	
Funcionamiento físico	10
Limitaciones del rol debido a problemas de salud física	4
Limitaciones del rol debido a problemas personales o emocionales	3
Energía/cansancio	4
Bienestar emocional	5
Funcionamiento social	2
Dolor	2
Salud general	5

- El cuestionario PROBE valora la CV, además de la carga de la enfermedad en personas con hemofilia.[6, 63-65]
- Para niños con hemofilia se ha utilizado ampliamente la Medición de Resultados en la Hemofilia - Herramienta Canadiense de Valoración de la Calidad de Vida Infantil (CHO-KLAT, por su sigla en inglés).[4, 66]
- Para adultos con hemofilia se han utilizado ampliamente el Índice de Bienestar de la Hemofilia[67] y el Cuestionario de Calidad de Vida Específico para la Hemofilia en Adultos (HAEMO-QoL-A, por su sigla en inglés).[4, 5]

RECOMENDACIÓN 11.7.1:

- **La FMH recomienda valorar y documentar la salud musculoesquelética y general de cada paciente por lo menos anualmente. Esto debería abarcar una valoración de la estructura y función corporales, niveles de actividad, participación y calidad de vida relacionada con la salud, de acuerdo con la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la medida de lo posible, en el contexto clínico adecuado.**
- **Observación: En la medida de lo posible deberían utilizarse definiciones estandarizadas y herramientas validadas, entre ellas las siguientes:**
  - **Para la estructura y función corporales, la valoración clínica de las articulaciones se realiza (más) comúnmente usando el Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia (HJHS, por su sigla en inglés), tanto en niños como en adolescentes.**
  - **Bajo el mismo dominio, los cambios estructurales precoces en articulaciones se valoran mejor mediante ultrasonido (US) o imágenes por resonancia magnética (IRM). Los cambios osteocondrales tardíos pueden valorarse mediante simples radiografías.**
  - **Los niveles de actividad funcional deberían valorarse usando la opción más adecuada para la persona en cuestión, entre ellos la Lista de Actividades para la Hemofilia (HAL, por su sigla en inglés), la Lista Pediátrica de Actividades para la Hemofilia (PedHAL, por su sigla en inglés), o el Puntaje de Independencia Funcional en la Hemofilia (FISH, por su sigla en inglés).**
  - **La CVRS constituye un aspecto importante de la medición de resultados que puede valorarse usando herramientas, ya sea genéricas o específicas para la enfermedad, pero solamente en combinación con los otros dominios de la CIF de la OMS.**

11.8 Resultados reportados por pacientes

- Los resultados reportados por pacientes (RRP) proporcionan un informe sobre el estado de salud del paciente que proviene directamente del paciente, sin interpretación de la respuesta del paciente por parte de un médico o de ninguna otra persona.[70]
- Abarcan mediciones de síntomas tanto unidimensionales como multidimensionales, CVRS, estado de salud, observancia del tratamiento, satisfacción con el tratamiento, y otras mediciones.[71]
- Los RRP comprenden instrumentos genéricos tales como el EQ-5D-5L, el Cuestionario Breve del Dolor (CBD) v2, el Cuestionario Internacional de Actividad Física (CIAF), el Instrumento Cuestionario Corto con 36 Ítems v2 (SF-36v2), el Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente (PROMIS, por su sigla en inglés),[71, 72] e instrumentos específicos para la enfermedad tales como HAL,[73] mediciones de la CVRS como CHO-KLAT,[66] HAEMO-QoL-A,[5] y cuestionarios sobre carga de la enfermedad, tales como PROBE.[6]
- Si bien los datos generados por un instrumento de RRP pueden proporcionar pruebas de las ventajas de un tratamiento desde la perspectiva del paciente, la elección del instrumento debería adaptarse al diseño del estudio o a la necesidad clínica de la valoración del resultado, y no solamente a las propiedades psicométricas del instrumento.[74]

11.9 Conjunto básico de medidas para uso en el entorno clínico o de investigación

- En la atención de la salud, el enfoque está cambiando cada vez más del volumen de servicios administrados al valor creado para los pacientes. En este contexto, el valor se define como resultados logrados en relación con los costos.[75]
- Si bien se han descrito aquí muchas opciones de valoración de resultados, en la práctica, centros de tratamiento de hemofilia y médicos pueden seleccionar los instrumentos más adecuados para sus pacientes. Los instrumentos de valoración de resultados pueden clasificarse como obligatorios, recomendados y opcionales.[1]
- Para aprovechar el potencial de la atención de la salud basada en el valor creado deben fomentarse mediciones de resultados estandarizadas.
- Esto implicará comprometerse a medir un conjunto mínimo suficiente de resultados para cada trastorno médico importante, con métodos bien definidos para su recolección, que después necesitarán aplicarse de manera universal.
- El Registro Mundial de Trastornos de la Coagulación (RMTC) de la FMH ofrece a los centros de tratamiento de hemofilia una plataforma para recolectar a escala mundial y de manera uniforme y estandarizada datos y resultados de los pacientes, con el propósito de orientar la práctica

clínica (http://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry).[8, 9]

- La definición de un conjunto básico estandarizado de mediciones de resultados para entornos médicos específicos dentro de los cuales se maneja la hemofilia a escala mundial es clave a fin de impulsar la atención médica de personas con hemofilia y para realizar mayores estudios sobre opciones de tratamiento.[1] La página Internet de la FMH ofrece una selección de instrumentos de valoración de resultados, disponible a través de su Compendio de Herramientas de Valoración (http://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/).[10]

Referencias

1. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
2. Wille N, Badia X, Bonsel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-886.
3. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Qual Life Res*. 2010;19(6):887-897.
4. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017;23(4):497-510.
5. Rentz A, Flood E, Altisent C, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):1023-1034.
6. Skinner MW, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4:58.
7. Patient Outcomes Research Group. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences (PROBE) study. PROBE website. https://probestudy.org/. Accessed November 6, 2019.
8. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. World Federation of Hemophilia website. https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry. Accessed January 15, 2020.
9. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
10. World Federation of Hemophilia. Compendium of Assessment Tools. World Federation of Hemophilia website. https://elearning. wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/. Accessed January 16, 2020.
11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
12. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
13. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(6):649-657.
14. Rambod M, Forsyth K, Sharif F, Khair K. Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional study from three haemophilia centres. *Haemophilia*. 2016;22(1):65-71.
15. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46.
16. Kempton CL, Recht M, Neff A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2018;24(2):261-270.
17. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
18. Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnen J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):612-619.
19. Remor E, Arranz P, Quintana M, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemofilia-QoL'. *Haemophilia*. 2005;11(6):603-610.
20. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3-6.
21. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-525.
22. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
23. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization website. https://www.who.int/classifications/icf/en/. Accessed November 5, 2019.
24. World Health Organization. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. https://www.who.int/classifications/icf/icfbeginnersguide.pdf. Accessed January 15, 2020.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Health-Related Quality of Life (HRQOL). Centers for Disease Control and Prevention website. https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm. Accessed November 18, 2019.
26. Carcao M, Zunino L, Young NL, et al. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: lessons learned with the CHO-KLAT tool. *Haemophilia*. 2020;26(1):73-78.
27. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):223-230.
28. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25(1):e1-e10.
29. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
30. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):107-114.
31. Chan MW, Leckie A, Xavier F, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2013;19(6):e324-e334.
32. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
33. Keshava SN, Gibikote SV, Mohanta A, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints. *Haemophilia*. 2015;21(3):e210-e222.
34. Kandagaddala M, Sundaramoorthy M, Keshava SN, et al. A new and simplified comprehensive ultrasound protocol of haemophilic joints: the Universal Simplified Ultrasound (US-US) protocol. *Clin Radiol*. 2019;74(11):;897 e899-897 e816.

35. Volland LM, Zhou JY, Barnes RFW, et al. Development and reliability of the joint tissue activity and damage examination for quantitation of structural abnormalities by musculoskeletal ultrasound in hemophilic joints. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1569-1581.
36. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang EY, von Drygalski A. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):490-499.
37. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, Mali W, Fischer K. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: comparison with MRI. *Haemophilia*. 2018;24(6):971-979.
38. 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;11(3):253-261.
39. Di Minno A, Spadarella G, Nardone A, et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status. *Blood Rev*. 2019;33:106-116.
40. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
41. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
42. International Prophylaxis Study Group. Hemophilia Joint Health Score (HJHS). World Federation of Hemophilia website. https://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_ Summary_Score.pdf. Accessed January 15, 2020.
43. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962-970.
44. van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-571.
45. Timmer MA, Gouw SC, Feldman BM, et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: a systematic review of commonly used instruments. *Haemophilia*. 2018;24(2):e33-e49.
46. McLaughlin P, Morris R, Chowdary P. Investigating the relationship between the HJHS and HAL in routine clinical practice: a retrospective review. *Haemophilia*. 2018;24(6):988-994.
47. Groen WG, van der Net J, Helders PJ, Fischer K. Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (pedhal). *Haemophilia*. 2010;16(2):281-289.
48. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13(5):620-626.
49. Wharfe G, Buchner-Daley L, Gibson T, et al. The Jamaican Haemophilia Registry: describing the burden of disease. *Haemophilia*. 2018;24(4):e179-e186.
50. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, et al. Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005;11(6):598-602.
51. Padankatti SM, Macaden AS, Cherian SM, et al. A patient-prioritized ability assessment in haemophilia: the Canadian Occupational Performance Measure. *Haemophilia*. 2011;17(4):605-611.
52. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. The MACTAR Patient Preference Disability Questionnaire—an individualized functional priority approach for assessing improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14(3):446-451.
53. Zhou ZY, Wu J, Baker J, et al. Haemophilia utilization group study, Part Va (HUGS Va): design, methods and baseline data. *Haemophilia*. 2011;17(5):729-736.
54. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S. Feasibility and results of a mobile haemophilia outpatient care pilot project. *Hamostaseologie*. 2018;38(3):129-140.
55. Triemstra AH, Van der Ploeg HM, Smit C, Briet E, Ader HJ, Rosendaal FR. Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. *Soc Sci Med*. 1998;47(5):581-593.
56. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):247-255.
57. 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;22(4):e245-e250.
58. Globe DR, Curtis RG, Koerper MA. HUGS Steering Committee. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):63-70.
59. Cutter S, Molter D, Dunn S, et al. Impact of mild to severe hemophilia on education and work by US men, women, and caregivers of children with hemophilia B: the Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) study. *Eur J Haematol*. 2017;98(Suppl 86):18-24.
60. vanden Berg HM, Feldman BM, Fischer K, Blanchette V, Poonnoose P, Srivastava A. Assessments of outcome in haemophilia—what is the added value of QoL tools? *Haemophilia*. 2015;21(4):430-435.
61. Ware JE. The SF36 Health Survey. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996:337-345.
62. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1115-1128.
63. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Exploring regional variations in the cross-cultural, international implementation of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experience (PROBE) study. *Haemophilia*. 2019;25(3):365-372.
64. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Test-retest properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire and its constituent domains. *Haemophilia*. 2019;25(1):75-83.
65. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Psychometric properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021900.
66. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):34-43.
67. Remor E. Development and psychometric testing of the Hemophilia Well-being Index. *Int J Behav Med*. 2013;20(4):609-617.
68. EuroQol Research Foundation. EQ-5D. EQ-5D website. https://euroqol.org/. Accessed November 7, 2019.
69. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). RAND Health Care website. https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html. Accessed November 7, 2019.
70. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER, CDRH. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Silver Spring, MD, United States: U.S. Department of Health and Human Services, 2009. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims. Accessed March 9, 2020.
71. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016. http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-

evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf. Accessed May 20, 2020.
72. HealthMeasures. PROMIS® (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). HealthMeasures website. https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis. Accessed April 22, 2020.
73. 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;22(6):825-832.
74. Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):102-107.
75. Kempton CL, Wang M, Recht M, et al. Reliability of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: the Pain, Functional Impairment and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1603-1612.
76. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med*. 2016;374(6):504-506.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de Información de apoyo.

12 METODOLOGÍA

Sandra Zelman Lewis[1] | Donna Coffin[2] | Lucy T. Henry[3] | Sonia O'Hara[4] | Thomas J. Schofield[5] | Maura Sostack[6] | Debbie Hum[2] | Melanie Golob[7] | Fiona Robinson[2] | Mark Brooker[8] | Vincent Dumez[9] | Glenn F. Pierce[2] | Alok Srivastava[10]

[1]EBQ Consulting, LLC, Northbrook, Illinois, EE. UU.
[2]Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[3]Ottawa, Ontario, Canadá
[4]HCD Economics, Chester, Reino unido
[5]EBQ Consulting, LLC, Santa Mónica, California, EE. UU.
[6]EBQ Consulting, LLC, Filadelfia, Pensilvania, EE. UU.
[7]EBQ Consulting, LLC, Olympia, Washington, EE. UU.
[8]Anteriormente con la Federación Mundial de Hemofilia, Montreal, Quebec, Canadá
[9]Centro de Excelencia en Alianza con Pacientes y el Público, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canadá
[10]Departamento de Hematología, Christian Medical College, Vellore, India

12.1 | Antecedentes

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) publicó la primera edición de las *Guías para el tratamiento de la hemofilia* en 2005.[1] Estas guías se actualizaron en 2012[2] y desde entonces se han distribuido, en formato impreso y en línea, más de un millón de veces (esta cifra abarca descargas del periódico *Haemophilia* y de las páginas Internet de la FMH; distribuciones del formato impreso de la FMH, así como de traducciones de la FMH y de sus organizaciones nacionales miembros). Para producir esta tercera edición, la FMH decidió adoptar un enfoque diferente, incorporando metodologías fundamentadas en pruebas científicas y en enunciados confiables basados en consenso (*Trustworthy Consensus-Based Statement* o TCBS)[3], de conformidad con normas internacionales establecidas sobre guías para la práctica clínica.[4,5]

En el caso de enfermedades poco comunes como la hemofilia,[6] hay limitaciones para la elaboración de guías basadas en pruebas científicas debido a las lagunas en dichas pruebas, relacionadas con muestras de tamaño pequeño y con la escasez de datos rigurosamente metodológicos provenientes de ensayos clínicos controlados aleatorizados. La amplia gama de prácticas y tratamientos para la hemofilia usados a escala mundial también contribuye a los dispares enfoques de investigación en el estado actual de las ciencias de la hemofilia. Análisis cuantitativos de los datos para varios aspectos del tratamiento (ej. metaanálisis directos o metaanálisis de redes) no son factibles bajo estas circunstancias.

Cuando las pruebas no han evolucionado lo suficiente a fin de apoyar análisis cuantitativos para desarrollar recomendaciones con base en pruebas científicas, es importante proporcionar a médicos y otros profesionales de la salud, a personas con hemofilia, y a sus defensores recomendaciones en las que puedan confiar.[4,7] La metodología de TCBS[3] genera recomendaciones imparciales, con validez científica y confiables, mediante un proceso transparente que incorpora tanto las pruebas científicas disponibles identificadas usando un método sistemático para reducir sesgos, como asesoría médica experta.

Este capítulo describe la metodología utilizada en la preparación de la tercera edición de las *Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia*.

12.2 | Metodología

El proceso TCBS genera recomendaciones documentadas en pruebas científicas, respaldadas por una búsqueda exhaustiva y sistemática de literatura científica relevante, la cual primero se evalúa con base en criterios predeterminados de inclusión/exclusión, seguidos de la extracción de datos sobre las pruebas disponibles y relevantes. La técnica Delphi es un proceso ampliamente utilizado y bien aceptado para solicitar retroalimentación y lograr consenso.[8] Existen diversas variantes,[9-12] pero el enfoque Delphi modificado para elaborar recomendaciones de guías permite la consideración de la base científica, así como la opinión de expertos, a la

vez que suprime la introducción de sesgos de interacción grupal. La FMH adoptó el método TCBS, ya utilizado por varias asociaciones médicas profesionales,[13,14] debido a que este tipo de pautas aporta minuciosidad y transparencia al proceso de elaboración de las guías para las recomendaciones documentadas en pruebas científicas y basadas en el consenso del panel de expertos.[7] Como en el caso de guías totalmente basadas en pruebas científicas, el método TCBS abarca una rigurosa revisión tanto de métodos como de contenidos por partes interesadas internas y externas de todo tipo. Este método se basa en cinco pilares importantes:

- confianza en la selección y composición del panel;
- búsqueda sistemática y exhaustiva de pruebas científicas;
- logro de consenso formal;
- transparencia de datos y métodos a lo largo del todo el proceso; y
- riguroso proceso de revisión.

Integración de los paneles: Estructura y revisión

La FMH nombró a un líder de contenido en general (AS) y a un líder de contenido asistente (GP), ambos expertos en el campo de la hemofilia, además de una consultora de metodología (SZL) con amplia experiencia en la elaboración de guías y en el método TCBS. Se estableció un grupo de trabajo para el proceso de las guías de la FMH (*Guidelines Process Task Force* o GPTF) a fin de proporcionar supervisión objetiva al proceso. El GPTF se integró con miembros del Comité asesor de educación de la FMH, e incluyó pacientes y un hematólogo que no participó en la preparación de las guías.

El líder de contenido y la anterior vicepresidenta médica de la FMH hicieron invitaciones iniciales al panel de expertos y representantes para que cumplieran con los criterios descritos más abajo. Una meta importante, no siempre alcanzada por organizaciones dedicadas a la elaboración de guías y a la investigación,[15] fue garantizar que los líderes no tuvieran conflictos de interés graves relacionados con los temas y reducir al mínimo el porcentaje de panelistas con conflictos relevantes.

Esta tercera edición de las guías de la FMH abarca una extensa revisión de los siete capítulos de la edición de 2012, así como varios capítulos nuevos. Cada capítulo se asignó a un panel de 7 a 10 miembros, formado por el líder de capítulo, profesionales de la salud con experiencia médica, y pacientes/cuidadores, quienes conformaron al menos el 25% del panel de cada capítulo. Se asignó un total de 50 panelistas a los 11 capítulos de contenido, y algunos de ellos participaron en más de un panel. La FMH recurrió a sus voluntarios internacionales y a su amplia red de partes interesadas a fin de reclutar expertos de diversas disciplinas médicas (hematólogos, cirujanos ortopédicos y otros especialistas musculoesqueléticos, terapeutas físicos y ocupacionales, científicos de laboratorio, dentistas, profesionales de enfermería y de trabajo psicosocial). El panel también contó con una amplia representación de personas con hemofilia, entre ellas personas con complicaciones tales como inhibidores, problemas musculoesqueléticos, y diversas comorbilidades, así como padres de niños con estos trastornos. Los panelistas se reclutaron de diversos contextos demográficos, geográficos y socioeconómicos a fin de garantizar la relevancia de estas guías.

Proceso para el flujo de trabajo y supervisión de los paneles

Los líderes de contenido y de capítulo orientaron a los panelistas a lo largo del proceso de elaboración de los capítulos y aportaron experiencia sobre el contenido. Las responsabilidades de los líderes de capítulo, con apoyo de otros profesionales de la salud de sus paneles, abarcaron el desarrollo de un conjunto exhaustivo de subtemas importantes por capítulo; asesorar a las bibliotecarias médicas sobre búsquedas de términos relevantes; redactar las recomendaciones iniciales, y preparar los manuscritos, inclusive las citas de investigación importantes. Entre las responsabilidades de los líderes de capítulo también se encontraba asegurarse de que se solicitaran y se abordaran las perspectivas de los panelistas pacientes/cuidadores. Si bien la gran mayoría de las recomendaciones se refieren a la atención y el tratamiento de los pacientes, más que a terapias, los líderes de contenido y de capítulo también se aseguraron de que no se mencionaran marcas o productos específicos; con excepción del capítulo de *Diagnóstico y monitoreo de laboratorio*, en el que la comunidad podría no reconocer a los productos terapéuticos por sus denominaciones comunes internacionales (DCI), y se incluyeron marcas de todos los productos, sin las cuales podría incurrirse en errores médicos involuntarios. En el caso de los reactivos de diagnóstico, se incluyeron en cada categoría de reactivos las marcas específicas sobre las cuales se dispone de pruebas científicas de la validación del ensayo.

Todos los panelistas participaron durante la organización de temas, la generación de pruebas científicas, el logro del consenso para las recomendaciones, y la redacción y revisión del manuscrito. La comunicación, las reuniones y la capacitación tuvieron lugar mediante videoconferencias, mensajes de correo electrónico y cuestionarios en línea. Posteriormente, las grabaciones y las diapositivas de llamadas y sesiones de capacitación se pusieron a disposición de todos los miembros. Todos los panelistas tuvieron la oportunidad

de revisar todos los capítulos antes de que se finalizaran las guías y se presentaran a revisión externa.

Durante las sesiones de capacitación se enfatizó la condición de igualdad de todos los panelistas (ya fueran profesionales de la salud o pacientes/cuidadores), la importancia de la experiencia de cada persona, y el imperativo de que todos los panelistas trabajaran en conjunto a fin de solicitar y validar todas las perspectivas. Bajo la dirección del GPTF, se contrató a un facilitador de la relación con los pacientes para proporcionar capacitación sobre el valor que este método aporta a la preparación de guías, y los aspectos prácticos de su aplicación, así como para apoyar en la implementación de esta filosofía. El facilitador de la relación con los pacientes apoyó a los panelistas pacientes/cuidadores a lo largo de todo el proceso de preparación de las guías, con llamadas mensuales, orientación, y apoyo no financiero conforme fuera necesario.

Financiamiento

La única fuente de financiamiento para estas guías fue la Federación Mundial de Hemofilia.

12.3 | Generación de pruebas científicas

Se organizó un equipo experimentado de bibliotecarias médicas, evaluadoras de literatura, metodólogos y extractores de datos para actualizar la base científica. Para 10 de los 11 capítulos se realizaron revisiones sistémicas por separado de la literatura publicada. La revisión de la literatura no se consideró relevante para uno de los capítulos, *Principios de la atención*, el cual se centra en metas y aspiraciones ideales, dada la comprensión actual de la hemofilia, y la ciencia y tecnología disponibles. Se prepararon otras búsquedas enfocadas específicamente en procedimientos dentales, procedimientos quirúrgicos e invasivos planificados y de emergencia, y el incipiente campo de la asesoría genética, dando lugar a un total de 11 revisiones realizadas. La información detallada de las estrategias de búsqueda, de los elementos preferidos para informes en revisiones sistemáticas y metaanálisis (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* o PRISMA), y de las pruebas científicas obtenidas se proporciona como parte de los materiales complementarios en línea.

Criterios de elegibilidad para el estudio

Poblaciones, intervenciones, comparaciones y resultados

Para todos los capítulos se retuvieron estudios que abarcaban a pacientes con hemofilia A o B. Se establecieron criterios de población adicionales para cada capítulo. No hubo exclusiones basadas en sexo o edad. La elegibilidad de los estudios incluidos no se restringió por intervenciones, comparaciones o resultados para ninguna área temática.

Estrategias de búsqueda y fuentes de información

Todas las estrategias de búsqueda las desarrolló una bibliotecaria médica en colaboración con expertos en contenido participantes en cada uno de los capítulos, y con el líder de contenido en general. Todas las búsquedas se restringieron al idioma inglés y a estudios exclusivamente en seres humanos. No se implementaron exclusiones con base en la geografía o el tipo de entorno de la atención. Se realizaron búsquedas en PubMed, en la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas (CDSR por su sigla en inglés), en el registro central Cochrane de ensayos controlados (CENTRAL), y en EMBASE, abarcando el periodo del 1º de enero de 2000 a la fecha de la búsqueda entre mayo y noviembre de 2019. Las estrategias de búsqueda completas pueden encontrarse como parte de los materiales complementarios en línea.

No se realizaron rastreos o búsquedas de listas de referencia de la literatura identificada mediante las revisiones sistemáticas. Se hizo una excepción para la nueva revisión sobre valoración de resultados, para la cual solamente se rastreó la lista de referencia de un artículo referencial generalmente bien reconocido. Se invitó a líderes de capítulo y panelistas a que propusieran a revisión, para su posible inclusión, cualquier trabajo directamente relevante que no se hubiera identificado mediante la búsqueda formal.

Diseño del contexto y del estudio

Debido a la cantidad de literatura identificada se aplicaron restricciones *post hoc* a los estudios incluidos (ej.: por año de publicación y diseño del estudio), sin conocerse la literatura identificada. La mayoría de los estudios seleccionados para extracciones se limitaron a fechas de publicación después del 1º de enero de 2010 (precediendo la fecha límite de búsqueda para la anterior edición de las guías), con excepción del nuevo capítulo sobre *Valoración de resultados*, para el cual la fecha de inclusión se amplió hasta el 1º de enero de 2005. Otros trabajos y revisiones cualitativas se referenciaron cuando resultaron relevantes, pero no se realizó extracción de datos. Los estudios que se seleccionaron fueron ensayos controlados

aleatorizados, ensayos controlados cuasi aleatorizados, y estudios prospectivos comparativos. En algunos casos se incluyeron estudios retrospectivos, a solicitud de líderes de capítulo específicos. Posteriormente, durante la extracción, se confirmó que algunos de los estudios incluidos eran retrospectivos. Estos se conservaron en los cuadros con bases científicas y se marcaron como retrospectivos en la columna de diseño del estudio. Se incluyeron estudios transversales en el conjunto de pruebas científicas para el capítulo de *Diagnóstico y monitoreo de laboratorio*. Se incluyeron revisiones sistemáticas solamente como referencia.

Selección de estudios

Para cada una de las 11 estrategias de búsqueda se establecieron criterios de evaluación con base en los criterios especificados previamente, tal y como se definieron durante las llamadas para determinar las búsquedas de los capítulos, y en colaboración con los líderes de capítulo. La elegibilidad para capítulos específicos de las referencias identificadas se evaluó utilizando el programa de gestión de referencias Distiller SR®.

Un equipo de siete revisores capacitados evaluó títulos y resúmenes. Se realizaron pruebas piloto antes de la evaluación de cada capítulo, durante las cuales todos los revisores evaluaron las mismas 50 referencias, seguidas de discusiones y modificaciones a los formularios de evaluación, cuando fuera necesario, para su esclarecimiento. La evaluación restante de títulos y resúmenes se completó mediante revisión única para todos los capítulos. No se realizaron evaluaciones dobles. Para 8 de 11 capítulos se realizó una segunda ronda de evaluación de títulos y resúmenes de estudios considerados con probabilidades de ser elegidos, por dos motivos: En primer lugar, conforme el equipo evaluador se familiarizó más con la literatura identificada por las búsquedas y a través de más conversaciones con los líderes de capítulo y de contenido, se aplicaron criterios de evaluación adicionales a rondas de revisión subsecuentes. Para evitar un sesgo en los resultados se tomaron decisiones de evaluación sobre la literatura identificada, sin el conocimiento de los panelistas. En segundo lugar, la evaluación secundaria de un título y un resumen permitió al equipo eliminar de manera eficaz referencias irrelevantes, lo cual generó ahorros de tiempo y recursos. La elegibilidad de las referencias que no se eliminaron durante la evaluación de título y resumen se consideró durante la evaluación de texto completo.

Para obtener más información sobre el flujo de referencias en los diagramas PRISMA se recomienda consultar los materiales complementarios en línea.

Extracción de datos y elaboración de cuadros de pruebas

Para cada capítulo se crearon cuadros basados en pruebas científicas. Los resultados relevantes se determinaron con la ayuda de los líderes de capítulo.

Un metodólogo experimentado (TS) se encargó de la supervisión y organización de los cuadros. Un equipo de 15 metodólogos y analistas de datos extrajeron los datos relevantes de todos los estudios incluidos. No se realizaron extracciones dobles. Los cuadros basados en pruebas científicas y los artículos de investigación a partir de los cuales se generaron, correspondientes a cada capítulo, se compartieron con la totalidad del panel del capítulo y los utilizaron líderes de capítulo y profesionales de la salud para documentar las recomendaciones. Los cuadros basados en pruebas científicas están disponibles como parte de los materiales complementarios en línea.

Riesgo de sesgo en estudios individuales

No se realizaron análisis cuantitativos formales y tampoco se hicieron valoraciones críticas de la calidad de estudios individuales. Cabe mencionar que la hemofilia está clasificada[6] como enfermedad huérfana, lo cual resulta en limitaciones inherentes de los estudios de investigación primarios; por ende, la mayoría de las valoraciones habrían generado niveles bajos o muy bajos de pruebas científicas. Además de las limitaciones de diseño del estudio aplicadas a la búsqueda de literatura y a la evaluación, no se aplicaron otras exclusiones basadas en la calidad metodológica de los estudios de investigación.

De manera intencional no se calificaron las recomendaciones, dado que la gran mayoría de las pruebas científicas en el campo, debido a las barreras para la investigación clínica y la recolección de datos en el caso de enfermedades poco comunes, no son suficientes para realizar metaanálisis. La calificación se basa en dos componentes: La calidad de las pruebas científicas, y el equilibrio entre beneficios y daños y/o riesgos. El primero es una valoración de la calidad de las pruebas científicas que apoyan las recomendaciones específicas para cada resultado. Cuando las pruebas científicas de bajo nivel se separan de los resultados, no es factible que los datos remanentes apoyen los análisis cuantitativos. Intentar calificar tales recomendaciones podría resultar engañoso para el público objetivo, que son los proveedores de atención médica.[16] En ausencia de valoraciones de calidad, el segundo componente no es explícito, de modo que no asignamos un grado de validez a las recomendaciones. Por tanto, en aras de la transparencia, las recomendaciones de las guías de la FMH no se calificaron, sino que se marcaron con las siglas "BC" (*basadas en consenso*), indicando que son resultado de un consenso.

12.4 Obtención de consenso formal mediante técnicas Delphi

Reglas y procesos *a priori*

Después de que los profesionales de la salud asignados redactaron las recomendaciones, cada conjunto de recomendaciones se sometió al proceso de consenso Delphi modificado.

El GPTF determinó varias decisiones *a priori* que orientaron el proceso Delphi modificado:

- Se permitieron hasta tres rondas de cuestionarios Delphi para lograr consenso.
- La tasa de respuesta mínima para cada ronda de cuestionarios se estableció como el 75% de los panelistas votantes elegibles.
- El umbral para lograr consenso fue que el 80% de los encuestados indicaran estar de acuerdo o totalmente de acuerdo.
- Los enunciados que obtuvieron consenso durante la primera o segunda ronda no se presentaron en rondas subsecuentes.
- No se permitieron informes de minoría.

Los borradores de recomendaciones que no obtuvieron consenso después de tres rondas no aparecen como recomendaciones en la edición final de las guías. No obstante, los temas en los que se fundamentan pudieran haberse incluido en el texto relevante del capítulo, a menudo con una llamada a realizar más investigación sobre estas áreas para ayudar a resolver algunas de las controversias.

Cuestionarios Delphi

Las rondas Delphi modificadas se realizaron a través de SurveyMonkey, permaneciendo todas las respuestas anónimas, excepto para la gerente (MG), quien creó y administró el proceso. Todos los panelistas recibieron dos capacitaciones sobre el método TCBS, con recordatorios por escrito del proceso Delphi y sus reglas, e instrucciones en la primera página de los cuestionarios.

Los profesionales de la salud conforme fueron asignados por los líderes de capítulo, redactaron las recomendaciones iniciales. Las recomendaciones se fundamentaron en las pruebas científicas recogidas en los cuadros de pruebas y en artículos, así como en los conocimientos y la experiencia de los panelistas. Los panelistas recibieron capacitación para la redacción de recomendaciones. El consultor y los editores brindaron asesoría y editaron las recomendaciones a fin de hacerlas específicas y viables.

Antes de que se iniciara el proceso Delphi modificado, todos los integrantes del panel de cada capítulo, inclusive pacientes/cuidadores, sostuvieron una teleconferencia para abordar las pruebas científicas como grupo y recibir instrucciones sobre el proceso Delphi. No se les permitió hablar sobre los borradores de las recomendaciones para evitar que hubiera un sesgo de interacción grupal o incluso la mera percepción del tal sesgo. Se permitió a los panelistas sugerir temas para otras recomendaciones que no aparecían en la lista. Cuando se sugirieron nuevos temas, se solicitó a los profesionales de la salud asignados para la sección del capítulo en cuestión que redactaran nuevas recomendaciones a fin de abordar las lagunas identificadas.

Se exhortó a los panelistas a que respondieran completamente a todas las recomendaciones en cada ronda de cuestionarios. Se recomendó a los profesionales de la salud que fundamentaran su nivel de acuerdo o desacuerdo en las pruebas científicas y en su experiencia en el tratamiento de personas con hemofilia. Se solicitó a pacientes/cuidadores que hicieran juicios similares con base en las pruebas científicas y en su experiencia como pacientes con hemofilia/familiares cuidadores en el sistema de salud. Estas guías se beneficiaron de las experiencias de los panelistas pacientes/cuidadores. No obstante, algunos de ellos expresaron dudas cuando se les solicitó que votaran por recomendaciones respecto de las cuales no tenían conocimientos o experiencia. Por ende, si la recomendación abordaba un tema con el que los panelistas pacientes/cuidadores no estaban familiarizados, podían excluirse del denominador con un voto neutral y agregando la frase "Sin experiencia en este tema" en la sección de comentarios. Esto indicaba que su voto neutral no debería agregarse al denominador cuando se computaran los votos. A lo largo de todos los capítulos, 53 de 344 recomendaciones (15%) lograron consenso cuando por lo menos un panelista paciente/cuidador hizo uso de esta opción. Los panelistas pacientes/cuidadores utilizaron esta opción de manera selectiva, con base en cada recomendación individual, sin que esto incidiera en los demás votos.

En el caso de recomendaciones que no alcanzaron el consenso durante la primera o segunda ronda, los líderes de capítulo redactaron revisiones con base en las respuestas a los cuestionarios. Las recomendaciones revisadas se presentaron en la siguiente ronda de votación. Los temas de cualquier recomendación que no logró obtener consenso al final de la tercera ronda podían anotarse en el manuscrito junto con un llamado a la investigación en los campos respectivos. Después de haber completado todas las rondas Delphi, no se logró obtener consenso para 13 (<4%) recomendaciones. Se anima a las agencias que financian investigaciones a dar

prioridad a estos campos a fin de abordar las lagunas en el conocimiento.

Los cómputos de los cuestionarios, con el grado de consenso alcanzado para cada recomendación, están disponibles previa solicitud (research@wfh.org).

Desviaciones del proceso

Hubo unas cuantas desviaciones del proceso descrito que requirieron rondas adicionales después de la tercera ronda. Una recomendación en la sección de hemorragias musculares del capítulo de Tratamiento de hemorragias específicas se volvió a someter a voto porque se presentaron nuevas pruebas científicas (aunque de bajo nivel) que generaron dudas sobre el periodo especificado en la recomendación. Debido a una conversación grupal involuntaria de esta recomendación, esta sección y sus tres recomendaciones después se trasladaron al capítulo de Complicaciones musculoesqueléticas, a cargo de diferentes panelistas, para evitar introducir un sesgo por interacción grupal. Los panelistas recibieron información sobre el conjunto total de pruebas científicas, se les proporcionaron los artículos y los datos extraídos relevantes, y se realizó una votación sobre la recomendación actualizada. Durante las revisiones para asegurar la consistencia y detectar lagunas fue necesario revisar o agregar observaciones a otras tres recomendaciones (una del capítulo sobre Tratamiento de hemorragias específicas, y dos del capítulo sobre Inhibidores del factor de coagulación). Una recomendación se excluyó involuntariamente de los cuestionarios originales del capítulo sobre Profilaxis en la hemofilia. Todo se rectificó mediante rondas de cuestionarios adicionales.

12.5 | Finalización de recomendaciones y preparación del manuscrito

Al concluir la ronda final de los cuestionarios del proceso Delphi modificado, los líderes de capítulo finalizaron los manuscritos de los capítulos que se les asignaron. Todas las recomendaciones que lograron consenso se incorporaron en la sección relevante del manuscrito, en negritas y con la numeración adecuada. Todas las observaciones se consideraron parte integral de las recomendaciones en sí, y por lo tanto se incluyeron como parte de las recomendaciones. *La FMH recomienda que, en la medida en que las recomendaciones se suban a plataformas digitales, se incorporen a listas independientes o se utilicen de cualquier modo separadas de esta edición completa de las guías, las observaciones deberían permanecer siempre junto con el resto de las recomendaciones, como una sola unidad.*

Estas guías tienen un sistema intrínseco de navegación por capítulos, secciones, recomendaciones y materiales complementarios. El sistema numérico utiliza el número del capítulo como el número inicial, seguido de los números de las secciones. Las recomendaciones están numeradas según el capítulo y la sección en la que aparecen. Esto ayudará a los lectores a localizar los antecedentes que fundamentan las recomendaciones mismas. Por ejemplo, una recomendación numerada 4.2.3 representa la tercera recomendación en la sección 2 del capítulo 4.

Revisión y finalización

Los manuscritos de cada capítulo se sometieron a una revisión extensa. El manuscrito final fue revisado por los siguientes grupos: líderes de capítulo y panelistas; líderes y colíderes de contenido; GPTF; miembros clave del equipo directivo de la FMH; además de un equipo externo de profesionales de la salud sumamente experimentados y con experiencia en la atención de personas con hemofilia; y personas con hemofilia expertas y bien informadas, lo que garantizó una perspectiva global. Por último, las guías completas se presentaron a diversas organizaciones para que las revisaran y consideraran la posibilidad de otorgarles su aval. En cada etapa del proceso, los líderes de los capítulos tomaron en cuenta comentarios y realizaron modificaciones en caso necesario. No se permitieron revisiones o cambios a las recomendaciones. Asimismo, a través del periódico *Haemophilia* se realizó una revisión final por expertos externos independientes, y se abordaron una gran cantidad de comentarios.

12.6 | Limitaciones de la metodología

Como ocurre frecuentemente en la producción de guías, los procesos metodológicos deben adaptarse de manera pragmática para enfrentar desafíos con las pruebas científicas disponibles, cuestiones organizativas y otras limitaciones. De manera similar, en el caso de estas guías fue necesario hacer compromisos a fin de proporcionar la mejor orientación posible en un campo médico con limitaciones en la base científica.

Los paneles se organizaron por invitación y sin una revisión abierta de conflictos de interés (si bien esta publicación incluye una sección de divulgaciones). Todos los panelistas fueron invitados a participar en el alcance de las búsquedas para los capítulos, que se aceptó como proxy para preguntas establecidas *a priori* según el paradigma PICO (Poblaciones/Intervenciones/Comparaciones/Resultados).

Después, bibliotecarias médicas altamente especializadas diseñaron estrategias de búsqueda basadas en las discusiones del alcance y en los primeros borradores, aunque no fueron revisadas por expertos externos. Dado que las últimas guías se publicaron en 2012, las búsquedas se restringieron al periodo 2010-2019 para los capítulos que constituyen revisiones de la edición previa. No obstante, dado que dicha edición no abarcó una revisión sistemática, podría ser necesario ampliar futuras búsquedas, de modo que abarquen más años anteriores.

Las evaluadoras excluyeron estudios identificados como retrospectivos, excepto como se especifica anteriormente. Para una enfermedad poco común, particularmente en el caso de los temas más subjetivos, una base científica más completa y confiable habría incluido estas revisiones.

Debido al elevado número de referencias obtenidas como resultado de las búsquedas para el capítulo de *Profilaxis en la hemofilia*, las referencias se limitaron a estudios con una muestra mínima de 40. El tamaño de la muestra no es garantía de calidad, pero no había opciones alternas para limitar el número de estudios que satisfagan el periodo establecido.

Otros compromisos necesarios fueros una evaluación única, en lugar de una doble evaluación con adjudicación, y extracciones de datos únicas, en lugar de extracciones dobles con adjudicación.

No hubo valuaciones críticas de la calidad de las pruebas científicas o valoraciones de la factibilidad de análisis cuantitativos, ya que estos se habían descartado por adelantado debido a esfuerzos anteriores por realizar revisiones sistemáticas en el campo de esta enfermedad poco común.

Se proporcionó considerable apoyo a los panelistas voluntarios con el propósito de reducir la carga de búsquedas de literatura, evaluación, extracción de datos y redacción de los manuscritos. Como ocurre con todas las guías con múltiples capítulos, el grado de consistencia en la redacción varía de un capítulo a otro, pero los editores médicos se esforzaron por reducir la duplicación y asegurar la uniformidad. Esto ayudó a garantizar el formato final consistente de estas importantes guías para todos los usuarios.

12.7 | Planes para futuras actualizaciones

Con esta tercera edición, las *Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia* han evolucionado considerablemente y cumplen con las normas actuales para la preparación de guías, usando el método TCBS.[3] A medida que se realizan más investigaciones en el campo de la hemofilia, que los métodos se normalizan, y que los conocimientos se incrementan, la información publicada debería tornarse más homogénea y cuantificable, lo que permitirá a la FMH realizar más actualizaciones basadas en pruebas científicas a muchos de los temas de las guías. Lo anterior también incrementará el rigor metodológico y permitirá que los avances científicos orienten futuras recomendaciones, particularmente en temas en los que la investigación crece, tales como métodos diagnósticos, agentes hemostáticos, estrategias de reemplazo periódico, y tratamiento de inhibidores, además de tratamientos curativos. Otros esfuerzos darán seguimiento al trabajo en evolución de diversas iniciativas internacionales a fin de proporcionar recomendaciones para plataformas digitales y repositorios, así como para incrementar su implementación, particularmente en los lugares de atención.

12.8 | Conclusión

Sin bien esta tercera edición de las *Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia* está principalmente dirigida a profesionales de la salud, también resultará útil para personas con hemofilia y sus defensores, así como agencias sanitarias de todo el mundo. Estas son recomendaciones fidedignas, confiables, documentadas en pruebas científicas, e impulsadas por expertos, las cuales deberían documentar y empoderar a profesionales médicos, y a pacientes y sus cuidadores, de manera que puedan estar mejor informados y participar activamente en los procesos de toma de decisiones que orientan el tratamiento de la hemofilia y los planes para su atención.

La FMH, los panelistas, el personal y los consultores participantes no recibieron ningún financiamiento externo para la elaboración de las guías.

Referencias

1. Srivastava A, Giangrande P, Poon MC, Chua M, McCraw A, Wiedel J. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2012. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. Accessed January 8, 2020.
3. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146(1):182-192.
4. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2011. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf. Accessed January 8, 2020.

5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525-531.
6. WHO Human Genetics Programme. Delivery of treatment for haemophilia: report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. World Health Organization. London, United Kingdom: World Health Organization, 2002. https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792. Accessed February 28, 2020.
7. Neumann I, Schunemann HJ. Guideline groups should make recommendations even if the evidence is considered insufficient. *CMAJ*. 2020;192(2):E23-E24.
8. Whitman NI. The Delphi technique as an alternative for committee meetings. *J Nurs Educ*. 1990;29(8):377-379.
9. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1-8.
10. Kwong JS, Chen H, Sun X. Development of evidence-based recommendations: implications for preparing expert consensus statements. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(24):2998-3000.
11. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984;74(9):979-983.
12. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2019;322(8):725-726.
13. Miller R, Chrissian A. American Association for Bronchoscopy and Interventional Pulmonology. Personal communication. 2019.
14. Diekemper RL, Patel S, Mette SA, Ornelas J, Ouellette DR, Casey KR. Making the GRADE: CHEST updates its methodology. *Chest*. 2018;153(3):756-759.
15. Califf RM. A beginning to principles of ethical and regulatory oversight of patient-centered research. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):579-580.
16. Detterbeck FC, Gould MK, Lewis SZ, Patel S. Extending the reach of evidence-based medicine: a proposed categorization of lower-level evidence. *Chest*. 2018;153(2):498-506.

INFORMACIÓN DE APOYO

Puede encontrarse más información de apoyo en línea, en la sección de *Información de apoyo.*

Cómo citar este artículo: Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020: 26(Suppl 6):1-158. https://doi.org/10.1111/hae.14046

RECONOCIMIENTOS

APORTACIONES DE LOS AUTORES

Panelistas

Alok Srivastava fue el **líder de contenido** para el proyecto de las guías en general. Contribuyó considerablemente a su diseño y concepción, a la organización del panel, y a las decisiones sobre metodología, y es el autor principal de la *Introducción* y del capítulo de *Principios de la atención*.

Glenn F. Pierce fungió como **colíder de contenido** para el proyecto de las guías en general. Fue panelista de tres capítulos y realizó extensas revisiones de todos los capítulos en múltiples fases del proceso. También contribuyó a las decisiones sobre metodología. H. Marijke van den Berg, como **colíder de contenido** inicial, ayudó a diseñar el proyecto y el panel, además de fungir como panelista de tres capítulos.

Los **líderes de capítulo** fungieron como autores principales de los capítulos que se les asignaron, y la mayoría fue también panelista de otros capítulos. Todos los panelistas votaron en las rondas Delphi.

Manuel Carcao
Steve Kitchen
Adolfo Llinás
Johnny Mahlangu
Steven W. Pipe
Pradeep M. Poonnoose
Margaret V. Ragni
Elena Santagostino
Megan Sutherland
Alok Srivastava
Jerzy Windyga

Los **panelistas proveedores de atención médica**, además de los líderes de capítulo, principalmente revisaron varias iteraciones de los capítulos que se les asignaron y proporcionaron comentarios sobre estos, aunque algunos también trabajaron ampliamente en la redacción de secciones de los capítulos. Todos los panelistas votaron en las rondas Delphi y fueron invitados a revisar y comentar todos los capítulos.

Erik Berntorp
Greig Blamey
Carlos D. De Brasi
Piet de Kleijn
Silmara A. de Lima Montalvão
Gerard Dolan
Alison Dougall
Carmen Escuriola Ettingshausen
Brian M. Feldman
Nicholas J. Goddard
Emna Gouider
Kate Khair
Barbara A. Konkle
Rolf C. R. Ljung
Richa Mohan
Margareth C. Ozelo
Gianluigi Pasta
Shrimati Shetty
Alison Street
Claude Tayou Tagny
Pierre Toulon

Personas con hemofilia (PCH) y padres de PCH que participaron en los paneles

Las siguientes personas participaron como revisores de manuscritos de capítulos, como votantes en todas las rondas Delphi relevantes, y fueron invitados a revisar y comentar todos los capítulos.

Abdelaziz Khaled Al Sharif
Manuel A. Baarslag
Lisa Bagley
Francisco de Paula Careta
Kim Chew
Gaetan Duport
Mathieu Jackson
Radoslaw Kaczmarek
Augustas Nedzinskas
Enrique David Preza Hernández
Bradley Rayner
R. Sathyanarayanan
Andrew Selvaggi
Ekawat Suwantaroj

Las siguientes personas se desempeñaron como consultores o miembros del personal, y no votaron en ninguna de las rondas Delphi:

- Sandra Zelman Lewis contribuyó al primer borrador del capítulo de *Metodología* y fue consultora para la elaboración de las guías, y el proceso y los métodos TCBS. Ayudó a revisar capítulos y proporcionó orientación general sobre etapas de desarrollo y publicación.
- Donna Coffin se ocupó de la gestión general de la preparación de las guías y se encargó de secciones específicas del capítulo de *Metodología*.
- Lucy T. Henry supervisó el trabajo de biblioteca y contribuyó en la redacción de algunas secciones del capítulo de *Metodología*.
- Sonia O'Hara fungió como revisora principal, como asesora de estrategias de búsqueda, evaluación y revisión, y contribuyó al capítulo de *Metodología*.
- Thomas J. Schofield se desempeñó como líder metodólogo para la extracción de datos, asesoró sobre varias actividades bibliotecarias y contribuyó al capítulo de *Metodología*.
- Maura Sostack participó como bibliotecaria, preparando y realizando todas las búsquedas, y contribuyó al capítulo de *Metodología*.
- Debbie Hum, principal editora médica y coautora del capítulo sobre *Principios de la atención*, encabezó la revisión, edición, formateo, e implementación de las referencias por parte del equipo editorial, para todos los manuscritos, y contribuyó al capítulo de *Metodología*.

- Melanie M. Golob fue la gerente del proyecto, controlando y organizando todos los aspectos del mismo, y fungió como administradora independiente del proceso Delphi, También colaboró en la revisión del capítulo de *Metodología* y de otros capítulos.
- Fiona Robinson fue la primera gerente de este proceso, coordinando el panel, los procesos y la preparación de los capítulos; contribuyó además a la selección de métodos y al capítulo de *Metodología*.
- Mark Brooker apoyó en la composición y gestión del panel, así como en la selección de métodos y la preparación de capítulos.
- Vincent Dumez fue el presidente del Grupo de trabajo del proceso de las guías, encargado de la gestión de todas las actividades, decisiones, y revisiones de contenido del grupo.

Todos los autores y colaboradores participaron en la aprobación final de la versión presentada.

EQUIPO DEL PROYECTO DE LAS GUÍAS

Los autores desean reconocer el trabajo del personal de la FMH y del equipo de profesionales encabezado por Donna Coffin, directora de investigación y políticas públicas de la FMH, para la elaboración y finalización de estas guías.

Directora del proyecto

Donna Coffin

Consultora de metodología

Sandra Zelman Lewis

Gerente del proyecto

Melanie M. Golob

Gerente de literatura

Lucy T. Henry

Facilitador de la relación con los pacientes

Mathieu Jackson

Bibliotecarias médicas

Maura Sostack
Heidi Tibollo
Aleksandra Florek

Evaluadoras de literatura

Sonia O' Hara
Rebecca Bungay
Chantelle Garritty
Bianca Lallitto
Denisse Mendoza
Ellia Tootoonchian
Sophie Yoon

Metodólogos y analistas de datos

Thomas J. Schofield
Oluwaseun Akinyede
Zuleika Aponte
Saranya Chandurdu
Rodin El-Hachache
Michael Friend
Brandon Kerr
Sharath Krishna
Jane Lam
Denisse Mendoza
Erin Murray
Sheena Patel
Amy Shim
Ambrish Singh
Tracy Slanger
Sophie Yoon

Editores médicos

Debbie Hum
Ellen Klaschka Espiau
Georghia Michael
David Page

GRUPO DE TRABAJO DE ELABORACIÓN DE LAS GUÍAS

Vincent Dumez, Presidente
Magdy El Ekiaby
Kate Meier
Glenn F. Pierce
Thomas Sannié
Deon York

REVISORES

Revisores ejecutivos de la FMH

Alain Baumann
Glenn F. Pierce
Alok Srivastava
Alain Weill

Revisores externos

Victor S. Blanchette (revisó todo el documento)
Jan Astermark
Miguel A. Escobar
Gili Kenet
Michael Makris
Pier M. Mannucci
Ingrid Pabinger-Fasching
Kathelijne Peerlinck
Rajiv K. Pruthi
Doris V. Quon
Leonard A. Valentino
Christopher E. Walsh

DECLARACIONES DE CONFLICTOS DE INTERÉS

- Alok Srivastava – AS recibe apoyo para la investigación de Sanofi, Roche-Genentech, Novo Nordisk y Bayer Healthcare, y ha participado en consejos asesores/comités de análisis de subvenciones de Takeda, Novo Nordisk, Roche-Genentech, Pfizer y Bayer Healthcare.
- Elena Santagostino – ES fungió como miembro de la oficina de ponentes y/o consejo asesor patrocinados por Shire/Takeda, Bayer, Pfizer, CSL Behring, Novo Nordisk, Grifols, Bioverativ, Sobi, Octapharma, Kedrion, Spark, uniQure y Roche.
- Alison Dougall – Sin conflictos de interés que declarar.
- Steve Kitchen – SK ha recibido honorarios de consultoría/ponencia de Sobi, Novo Nordisk, Werfen, Roche, Bayer, Pfizer en los últimos 2 años.
- Megan Sutherland – Sin conflictos de interés que declarar.
- Steven W. Pipe – Honorarios por consultoría: Apcintex, Bayer, BioMarin, Catalyst Biosciences, CSL Behring, HEMA Biologics, Freeline, Novo Nordisk, Pfizer, Roche/Genentech, Sangamo Therapeutics, Sanofi, Takeda, Spark Therapeutics, uniQure.
- Manuel Carcao – MC reporta haber recibido apoyo para la investigación de Bayer, Bioverativ/Sanofi, CSL-Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer y Shire/Takeda. También ha recibido honorarios por ponencia/participación en consejos asesores de Bayer/Sanofi, Biotest, CSL-Behring, Grifols, LFB, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche y Shire/Takeda.
- Margaret V. Ragni – MR ha recibido apoyo institucional para la investigación de Alnylam, BioMarin, Bioverativ, Sangamo, y Spark; y ha participado en consejos asesores de Alnylam, BioMarin, Bioverativ y Spark.
- Johnny Mahlangu – JM reporta haber recibido subvenciones de investigación de BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche, uniQure, consejo asesor de BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche, uniQure y oficina de ponentes de la ISTH, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, y FMH.
- Jerzy Windyga – JW reporta haber recibido subvenciones de apoyo de Alnylam Pharmaceuticals, Baxalta, Novo Nordisk, Octapharma, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Shire/Takeda, Sobi; presentaciones patrocinadas: Alexion, Baxalta, CSL Behring, Ferring Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Sanofi/Genzyme, Shire/Takeda, Siemens, Sobi, Werfen.
- Adolfo Llinás – AL ha trabajado como consultor pagado para Bayer y Novo Nordisk durante los últimos 12 meses.
- Nicholas J. Goddard – Sin conflictos de interés que declarar.
- Richa Mohan – Sin conflictos de interés que declarar.
- Pradeep M. Poonnoose – Sin conflictos de interés que declarar.
- Brian M. Feldman – BF ha recibido financiamiento de subvenciones para investigación de Novo Nordisk, y es uno de los creadores del puntaje de salud articular en la hemofilia.
- Sandra Zelman Lewis – SZL fue contratada por la FMH como consultora de las guías para este proyecto.
- H. Marijke van den Berg – Sin conflictos de interés que declarar.
- Glenn F. Pierce – Consultor para: BioMarin, Geneception, Generation Bio, St. Jude; consejos asesores: Takeda, Pfizer; consejos directivos: vicepresidente médico de la Federación Mundial de Hemofilia; MASAC de la NHF.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Acrónimos y abreviaturas

Acrónimo/ abreviatura en inglés	Significado	Traducción/descripción en español	Acrónimo/ abreviatura en español (de haberlos)
AAV	adeno-associated virus	virus adenoasociado	VAA
ABR	annualized bleeding rate	tasa anualizada de hemorragias; tasa anualizada de sangrados	TAH TAS
AHRQ	Agency for healthcare Research and Quality (U.S.)	Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (EE. UU.)	
AJBR	annualized joint bleeding rate	tasa anualizada de hemorragias articulares	TAHA
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	Colegio Estadounidense de Genética y Genómica Médicas	
AF	atrial fibrillation	fibrilación auricular	FA
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	concentrado de complejo protrombínico activado	CCPa
APTT	activated partial thromboplastin time	tiempo de tromboplastina parcial activada	TTPa
ASA	acetylsalicylic acid	ácido acetilsalicílico	AAS
AVF	arterial venous fistula	fístula arteriovenosa	FAV
BDD	B-domain deleted	con dominio B eliminado/suprimido/ borrado	
BMD	bone mineral density	densidad mineral ósea	DMO
BMI	body mass index	índice de masa corporal	IMC
BPI	Brief Pain Inventory	Cuestionario Breve del Dolor	CBD
BT	bleeding time	tiempo de sangrado	TS
BU	Bethesda units	unidades Bethesda	UB
CABG	coronary artery bypass grafting	cirugía de revascularización coronaria	CRC
CDC	Centers for Disease Control (U.S.)	Centros para el Control de Enfermedades (EE. UU.)	
CDSR	Cochrane Database for Systematic Reviews	Base de datos Cochrane para Revisiones Sistemáticas	
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials	Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados	
CFC	clotting factor concentrate	concentrado de factor de coagulación	CFC
CHAMP	CDC Hemophilia A Mutation Project	Proyecto de los CDC sobre Mutación de la Hemofilia A	
CHBMP	CDC Hemophilia B Mutation Project	Proyecto de los CDC sobre Mutación de la Hemofilia B	
CHO-KLAT	Canadian Hemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool	Medición de Resultados en la Hemofilia - Herramienta Canadiense de Valoración de la Calidad de Vida Infantil	

Acrónimo/ abreviatura en inglés	Significado	Traducción/descripción en español	Acrónimo/ abreviatura en español (de haberlos)
CNS	central nervous system	sistema nervioso central	SNC
CNV	copy number variation	variación en el número de copias	VNC
COPM	Canadian Occupational Performance Measure	Herramienta Canadiense de Medición del Desempeño Ocupacional	
COX-2	Cyclooxigenase-2	ciclooxigenasa-2	
CSGE	conformation sensitive gel electrophoresis	electroforesis en gel sensible a la conformación	
CT	computed tomography	tomografía computarizada	TC
CV	coefficient of variation	coeficiente de variación	
CVAD	central venous access device	dispositivo de acceso venoso central	DAVC
DDAVP	1-deamino-8-D-arginine vasopressin, also known as desmopressin	1-deamino-8-D-arginina vasopresina, también conocida como desmopresina	
DNA	deoxyribonucleic acid	ácido desoxirribonucleico	ADN
DOAC	direct oral anticoagulant	anticoagulante oral directo	ACOD
EACA	epsilon aminocaproic acid	ácido épsilon aminocaproico	AEAC
EAHAD	European Association for Haemophilia and Allied Disorders	Asociación Europea para la Hemofilia y Trastornos Afines	
EHL	extended half-life	vida media prolongada	VMP
EMA	European Medicines Agency	Agencia Europea de Medicamentos	
EQ	EuroQoL	EuroQoL (Instrumento Europeo de Medición de la Calidad de Vida)	
EQA	external quality assessment	valoración externa de la calidad	
EQAS	external quality assessment scheme	esquema de valoración externa de la calidad	
EQ-VAS	EuroQoL Visual Analog Scale	Escala Visual Análoga de EuroQoL	
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions	5 dimensiones de EuroQoL	
FDA	Food and Drug Administration (U.S.)	Administración de Alimentos y Medicamentos (EE. UU.)	
FFP	fresh frozen plasma	plasma fresco congelado	PFC
FII, FIIa	factor II, activated factor II	factor II, factor II activado	
FISH	Functional Independence Score in Hemophilia	Puntaje de Independencia Funcional en la Hemofilia	
FIX, FIXa	factor IX, activated factor IX	factor IX, factor IX activado	
FIX:C	factor IX activity	actividad del factor IX	
FV	factor V	factor V	
FVII, FVIIa	factor VII, activated factor VII	factor VII, factor VII activado	
FVIII	factor VIII	factor VIII	
FVIII:C	factor VIII activity	actividad del factor VIII	
FX, FXa	factor X, activated factor X	factor X, factor X activado	
FXI	factor XI	factor XI	
FXIII	factor XIII	factor XIII	

Acrónimo/ abreviatura en inglés	Significado	Traducción/descripción en español	Acrónimo/ abreviatura en español (de haberlos)
GenQA	Genomic Quality Assessment	Entidad dedicada a la valoración de la calidad en el campo de la genómica, miembro del consorcio NEQAS del Reino Unido	
GI	gastrointestinal	gastrointestinal	GI
GMP	Good Manufacturing Practices	buenas prácticas de fabricación; buenas prácticas de manufactura	BPF/BPM
GPTF	Guidelines Process Task Force	Grupo de Trabajo del Proceso de las Guías	
HAL	Haemophilia Activities List	Lista de Actividades para la Hemofilia	
HAV	hepatitis A virus	virus de la hepatitis A	VHA
HAEMO-QoL-A	Hemophilia-specific quality of life questionnaire for adults	Cuestionario de Calidad de Vida Específico para la Hemofilia en Adultos	
HBsAg	surface antigen of the hepatitis B virus	antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	
HBV	hepatitis B virus	virus de la hepatitis B	VHB
HCCC	Hemophilia comprehensive care centre	centro de atención integral de la hemofilia	CAIH
HCV	hepatitis C virus	virus de la hepatitis C	VHC
HDL	High density lipoprotein	lipoproteína de alta densidad	
HEAD-US	Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound	Detección Precoz de la Artropatía Hemofílica Mediante Ultrasonido	
HGVS	Human Genome Variation Society	Sociedad de Variaciones del Genoma Humano	
HIV	human immunodeficiency virus	virus de la inmunodeficiencia humana	VIH
HJHS	Hemophilia Joint Health Score	Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia	
HMWK	High-molecular-weight kininogen	quininógeno/kininógeno/cininógeno de alto peso molecular	QAPM
HRQoL	health-related quality of life	calidad de vida relacionada con la salud	CVRS
HTC	Hemophilia treatment centre	centro de tratamiento de hemofilia	CTH
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health (WHO)	Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (OMS)	CIF
ICH	intracranial hemorrhage; intracerebral hemorrhage	hemorragia intracraneal; hemorragia intracerebral	HIC
ICU	intensive care unit	unidad de cuidados intensivos; unidad de terapia intensiva	UCI/UTI
IDB	Inferior alveolar dental block, inferior alveolar nerve block	bloqueo del nervio dentario inferior; bloqueo del nervio alveolar inferior	BNAI
IEQAS	International External Quality Assessment Scheme	Esquema Internacional de Valoración Externa de la Calidad	
IgG	Immunoglobulin G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)	inmunoglobulina G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)	
Inv1	intron 1 inversion	inversión del intrón 1	

Acrónimo/ abreviatura en inglés	Significado	Traducción/descripción en español	Acrónimo/ abreviatura en español (de haberlos)
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire	Cuestionario Internacional de Actividad Física	CIAF
IPSG	International Prophylaxis Study Group	Grupo Internacional de Estudio sobre Profilaxis	
IQC	internal quality control	control interno de la calidad	CIC
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia	
ITI	immune tolerance induction	inducción de la inmunotolerancia; inducción de la tolerancia inmune	
IU	international units	unidades internacionales	UI
IUD	intrauterine device	dispositivo intrauterino	DIU
IV	intravenous	Intravenoso; endovenoso	IV; EV
LA	lupus anticoagulant	anticoagulante lúpico	AL
LDL	low density lipoprotein	lipoproteína de baja densidad	
MACTAR	McMaster Toronto Patient Disability Questionnaire	Cuestionario de la Universidad McMaster, Toronto (Canadá) sobre Discapacidad del Paciente	
MHPQ	Multidimensional Haemophilia Pain Questionnaire	Cuestionario Multidimensional del Dolor en la Hemofilia	
MLPA	multiplex ligation-dependent probe amplification	amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples	
MMR	measles, mumps, rubella	sarampión, parotiditis, rubéola	SPR
MPS	massively parallel sequencing	secuenciación masiva paralela/en paralelo	SMP
MRI	magnetic resonance imaging	imágenes por resonancia magnética	IRM
MSK	musculoskeletal	musculoesquelético	ME
MSKUS	musculoskeletal ultrasound	ultrasonido musculoesquelético	USME
NAT	nucleic acid testing	pruebas de ácido nucleico	
NGC	National Guideline Clearinghouse	Centro Nacional de Referencia sobre Guías (EE.UU.)	
NGS	Next generation sequencing	secuenciación de nueva generación	SNG
NMO	WFH National member organization	Organización nacional miembro de la FMH	ONM
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	fármacos antiinflamatorios no esteroides	AINES
OR	odds ratio	razón de momios; razón de probabilidades; proporción de las probabilidades	RM; RP
PCC	prothrombin complex concentrate	concentrado de complejo protrombínico	CCP
PCI	percutaneous coronary intervention	intervención coronaria percutánea	ICP
PCR	polymerase chain reaction	reacción en cadena de la polimerasa	RCP
PedHAL	Pediatric Haemophilia Activities List	Lista Pediátrica de Actividades para la Hemofilia	
PEG	Polyethylene glycol	polietilenglicol	PEG

Acrónimo/ abreviatura en inglés	Significado	Traducción/descripción en español	Acrónimo/ abreviatura en español (de haberlos)
PGD	pre-implantation genetic assessment	diagnóstico genético preimplantacional	DGP; DGPI
PICO	Population/Intervention/Comparators/ Outcomes	Poblaciones/Intervenciones/ Comparaciones/ Resultados	
PK	pharmacokinetics	farmacocinética	PK
PND	prenatal diagnosis	diagnóstico prenatal	DPN
PNP	pooled normal plasma	lotes de plasma normal	LPN
POLICE	Protection, optimum loading, ice, compression, elevation	protección, carga ideal, hielo, compresión, elevación	
PPP	platelet-poor plasma	plasma sin plaquetas/desplaquetado/ desprovisto de plaquetas	
PRICE	Protection, rest, ice, compression, elevation	protección, reposo, hielo, compresión elevación	
PRISMA	Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis	Elementos Preferidos para Informes en Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis	
PRO	patient-reported outcome	resultado reportado por el paciente	RRP
PROBE	patient-reported outcomes, burdens and experiences	Resultados, Cargas y Experiencias Reportadas por el Paciente	
PROMIS	Patient Reported Outcomes Measurement Information System	Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente	
PT	prothrombin time	tiempo de protrombina	TP
PTPs	previously treated patients	pacientes que han recibido tratamiento previo	
PUPs	previously untreated patients	pacientes que no han recibido tratamiento previo	
QA	quality assurance	aseguramiento de la calidad	AC
QoL	quality of life	calidad de vida	CV
rFIX	recombinant factor IX	factor IX recombinante	
rFIXFc	recombinant factor IX-Fc	factor IX-Fc recombinante	
rFVIIa	recombinant activated factor VII	factor VII activado recombinante	
rFVIII	recombinant factor VIII	factor VIII recombinante	
rFIX-FP	recombinant factor IX fusion protein	proteína de fusión recombinante del FIX	
rFVIIIFc	recombinant factor VIII-Fc	factor VIII-Fc recombinante	
rFVIII-Single Chain	single-chain recombinant factor VIII	factor VIII recombinante de cadena única	rFVIII-cadena única
RICE	rest, ice, compression, elevation	reposo, hielo, compresión, elevación	
RNA	ribonucleic acid	ácido ribonucleico	ARN
SF-36	36-Item Short Form Survey Instrument	Instrumento Cuestionario Corto con 36 Ítems	
SHL	standard half-life	vida media estándar	VME
siRNA-AT	small interfering RNA agent targeting antithrombin	agente ARN interferente pequeño dirigido a la antitrombina	ARNip-AT

Acrónimo/ abreviatura en inglés	Significado	Traducción/descripción en español	Acrónimo/ abreviatura en español (de haberlos)
SNV	single nucleotide variant	variante de nucleótido único; variante de un solo nucleótido	VNU
SSC	Scientific and Standardization Committee of the ISTH	Comité Científico y de Normalización de la ISTH	
STEMI	ST segment elevation myocardial infarction	infarto al miocardio con elevación del segmento ST	IMCEST
STR	Short tandem repeat	repetición corta en tándem	RCT
SV	Structural variant	variante estructural	
t½	½-life	vida media; semivida	t½
TCBS	Trustworthy Consensus-Based Statement	enunciado confiable basado en consenso	
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	inhibidor de la vía del factor tisular	IVFT
UK NEQAS	U.K. National External Quality Assessment Service	Servicio Nacional de Reino Unido para la Valoración Externa de la Calidad	
US	ultrasonography, ultrasound	ultrasonido, ultrasonografía,sonografía, sonograma, ecografía	US
VAS	visual analog scale	escala visual análoga	EVA
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob disease	variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	vECJ
VKA	vitamin K antagonist	antagonista de la vitamina K	AVK
VTE	venous thromboembolism	tromboembolismo venoso	TEV
VWD	von Willebrand disease	enfermedad de Von Willebrand	EVW
VWF	Von Willebrand factor	factor Von Willebrand	FVW
WBDR	World Bleeding Disorders Registry	Registro Mundial de Trastornos de la Coagulación	RMTC
WFH	World Federation of Hemophilia	Federación Mundial de Hemofilia	FMH
WGS	whole genome sequencing	secuenciación del genoma completo	SGC
WHO	World Health Organization	Organización Mundial de la Salud	OMS
XCI	X chromosome inactivation	inactivación del cromosoma X	ICX

SÍMBOLOS Y MEDIDAS

µg	microgramos (mcg)
°C	grados Celsius
>	mayor a
<	menor a
=	igual a
≥	mayor o igual a
≤	menor o igual a
±	más o menos
×	multiplicado por (veces)
BU	unidades Bethesda
cm	centímetro
dL	decilitro
g	gramo
IU	unidades internacionales
kDa	kilodalton
kg	kilogramo
m	metros
mcg	microgramo, también µg
mg	miligramo
mL	mililitro

ORCID

Alok Srivastava https://orcid.org/0000-0001-5032-5020
Elena Santagostino https://orcid.org/0000-0001-9639-6422
Alison Dougall https://orcid.org/0000-0003-0543-3940
Steve Kitchen https://orcid.org/0000-0002-6826-8519
Steven W. Pipe https://orcid.org/0000-0003-2558-2089
Manuel Carcao https://orcid.org/0000-0001-5350-1763
Margaret V. Ragni https://orcid.org/0000-0002-7830-5379
Johnny Mahlangu https://orcid.org/0000-0001-5781-7669
Jerzy Windyga https://orcid.org/0000-0001-7877-4784
Adolfo Llinás https://orcid.org/0000-0001-9573-8902
Pradeep M. Poonnoose https://orcid.org/0000-0001-7715-9982
Brian M. Feldman https://orcid.org/0000-0002-7813-9665
Sandra Zelman Lewis https://orcid.org/0000-0003-3934-4452
H. Marijke van den Berg https://orcid. org/0000-0002-2553-2324
Glenn F. Pierce https://orcid.org/0000-0002-3310-328X
Gerard Dolan https://orcid.org/0000-0003-3270-6932
Margareth C. Ozelo https://orcid.org/0000-0001-5938-0675
Emna Gouider https://orcid.org/0000-0001-7315-3479
Kate Khair https://orcid.org/0000-0003-2001-5958
Francisco de Paula Careta https://orcid. org/0000-0001-8590-3089
Silmara A. de Lima Montalvão https://orcid. org/0000-0002-8920-3765
Radoslaw Kaczmarek https://orcid.org/0000-0001-8084-1958
Claude T. Tagny https://orcid.org/0000-0002-2179-3105
Barbara A. Konkle https://orcid.org/0000-0002-3959-8797
Rolf C. R. Ljung https://orcid.org/0000-0003-3999-8747
Erik Berntorp https://orcid.org/0000-0002-2888-4931
Gianluigi Pasta https://orcid.org/0000-0002-1919-5130
Donna Coffin https://orcid.org/0000-0001-8372-4474
Melanie Golob https://orcid.org/0000-0002-5800-3672