REGISTRO OFICIAL®

ÓRGANO DEL GOBIERNO DEL ECUADOR

Administración del Sr. Ec. Rafael Correa Delgado
Presidente Constitucional de la República

EDICIÓN ESPECIAL

Año IV - Nº 827

Quito, viernes 13 de enero de 2017

Valor: US$ 2,50 + IVA

ING. HUGO DEL POZO BARREZUETA
DIRECTOR

Quito: Avenida 12 de Octubre
N23-99 y Wilson
Segundo Piso

Oficinas centrales y ventas:
Telf. 3941-800
Exts.: 2301 - 2305

Distribución (Almacén):
Mañosca Nº 201 y Av. 10 de Agosto
Telf. 243-0110

Sucursal Guayaquil:
Av. 9 de Octubre Nº 1616 y Av. Del Ejército esquina, Edificio del Colegio de Abogados del Guayas, primer piso. Telf. 252-7107

Suscripción anual:
US$ 400 + IVA para la ciudad de Quito
US$ 450 + IVA para el resto del país

Impreso en Editora Nacional

80 páginas

www.registroficial.gob.ec

Al servicio del país
desde el 1º de julio de 1895

Ministerio de Salud Pública

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

ACUERDO Nº 0122-2016

APRUÉBESE Y EXPÍDESE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA "DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA CONGÉNITA", QUE SERÁ APLICADA EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

No. 0122-2016

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

Considerando:

Que, es deber primordial del Estado garantizar sin discriminación alguna el efectivo goce de los derechos establecidos en la Constitución de la República del Ecuador y en los instrumentos internacionales en particular la salud, conforme lo dispone el artículo 3, numeral 1 de la Norma Suprema;

Que, *"La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional*." acorde a lo prescrito en el artículo 32 de la citada Constitución de la República del Ecuador;

Que, es facultad del Ministerio de Salud Pública, en su calidad de Autoridad Sanitaria Nacional, emitir políticas públicas en salud, de acuerdo con lo previsto en los artículos 261 numeral 6 y 361 de la Norma Suprema de la República y en el artículo 4 de la Ley Orgánica de Salud;

Que, la Autoridad Sanitaria Nacional con respecto a las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas tiene entre sus obligaciones: *"a) Emitir protocolos para la atención de estas enfermedades, con la participación de las sociedades científicas, las mismas que establecerán las directrices, criterios y procedimientos de diagnóstico y tratamiento de las y los pacientes que padezcan enfermedades raras o huérfanas"(…)* siendo la hemofilia considerada como una de dichas enfermedades, conforme lo dispone el artículo 2 del Capítulo IIIA agregado por la Ley Orgánica Reformatoria a la Ley Orgánica de Salud, para incluir el Tratamiento de las Enfermedades Raras o Huérfanas y Catastróficas, y el Acuerdo Ministerial No 1829, publicado en el Registro Oficial No. 798 de 27 de septiembre de 2012;

Que, corresponde a la Dirección Nacional de Normatización la misión de desarrollar y definir todas las normas, manuales, protocolos, guías y otras normativas relacionadas a la gestión de la salud, a fin de que el Ministerio de Salud Pública ejerza la rectoría sobre el Sistema Nacional de Salud, según lo dispone el Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Procesos de dicha Cartera de Estado, expedido mediante Acuerdo Ministerial No. 00004520 de 13 de noviembre de 2013, publicado en la Edición Especial del Registro Oficial 118 de 31 de marzo de 2014;

Que, es necesario proporcionar a los profesionales de la salud recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible, que permita establecer un diagnóstico oportuno en pacientes con hemofilia, a fin de mejorar su calidad de vida, limitando la progresión clínica de la enfermedad, y optimizando recursos; y,

En ejercicio de la atribución contemplada en el artículo 154, numeral 1, de la Constitución de la República del Ecuador

Acuerda:

Art. 1.- Aprobar y expedir la Guía de Práctica Clínica **"Diagnóstico y tratamiento de la hemofilia congénita",** que será aplicada en el Sistema Nacional de Salud.

Art. 2.- De la ejecución y difusión del presente Acuerdo Ministerial, encárguese a la Subsecretaria Nacional de Provisión de Servicios de Salud a través de la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, Dirección Nacional de Hospitales; y, a la Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud, a través de la Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud.

Art. 3.- El presente Acuerdo Ministerial, entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial.

DADO EN LA CIUDAD DE QUITO, DISTRITO METROPOLITANO, a 07 de noviembre de 2016.

f.) Dra. Margarita Beatriz Guevara Alvarado, Ministra de Salud Pública.

Es fiel copia del documento que consta en el archivo de la Dirección Nacional de Secretaría General, al que me remito en caso necesario.- Lo certifico.- En Quito a, 08 de noviembre de 2016.- f) Ilegible, Secretaría General, Ministerio de Salud Pública.

0122-2016

Diagnóstico y tratamiento de la hemofilia congénita

Guía de Práctica Clínica

2016

¡Hasta siempre Patria!

Ministerio de Salud Pública

REPÚBLICA DEL ECUADOR
SECRETARÍA GENERAL
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

XXXXXXXX
Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico y tratamiento de la hemofilia congénita. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización – MSP; 2016. 78 p: tabs:gra 18x25cm.

XXXXX
1. Guía de Práctica Clínica
2. Hemofilia A
3. Hemofilia B
4. Diagnóstico
5. Tratamiento
6. Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia
Quito - Ecuador
Teléfono: (593-2) 381-4400
www.msp.gob.ec

Esta Guía de Práctica Clínica ha sido adaptada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas hematólogos, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisiones acerca del diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Estas recomendaciones son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas, individualizadas para cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención y en las normas existentes.

Los miembros involucrados en la adaptación de esta guía han declarado no tener conflicto de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de medicamentos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en XXXX del 2016
ISBN XXXXXXXXXXXX

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Cómo citar esta obra:
Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento de la hemofilia congénita. Guía de Práctica Clínica. Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2016. Disponible en: http://salud.gob.ec

Impreso por
Corrección de estilo
Hecho e impreso en Ecuador – Made and printed in Ecuador

0122-2016

Contenido

1. Descripción de esta Guía de Práctica Clínica
2. Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica
3. Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10
4. Introducción
5. Justificación
6. Objetivo general
7. Objetivos específicos
8. Alcance
9. Glosario de términos académicos-científicos
10. Historia Natural de la enfermedad
11. Aspectos metodológicos
12. Gradación de la evidencia y símbolos utilizados
13. Evidencias y recomendaciones
    - Consejo / pruebas genéticas y diagnóstico prenatal
    - Diagnóstico
    - Tratamiento (generalidades)
    - Otros medicamentos
    - Eventos hemorrágicos en el recién nacido
    - Sangrado articular
    - Hemorragia muscular
    - Hemorragia del Sistema Nervioso Central
    - Hemorragia de cuello y/o garganta
    - Hemorragia de gastrointestinal
    - Hemorragia abdominal
    - Hemorragia oftalmológica
    - Hemorragia renal
    - Hemorragia oral
    - Epistaxis
    - Hemorragia de tejidos blandos
    - Laceraciones y abrasiones
    - Principios de cuidado para las personas con hemofilia
    - Manejo integral
    - Tratamiento profiláctico
    - Terapia domiciliaria
    - Dolor
    - Procedimientos en pacientes con hemofilia
    - Cuidado dental
    - Aspectos especiales durante el tratamiento de pacientes con hemofilia

Complicaciones.....
Manejo de los inhibidores.....
Reacciones alérgicas en paciente con Hemofilia B .....
Pacientes que cambian a nuevos concentrados .....
Infecciones transmitidas por hemoderivados.....
Referencia y contrarreferencia .....
14. Abreviaturas, signos y símbolos utilizados en esta GPC.....
15. Referencias .....
16. Autoridades, equipo de trabajo y equipo de validación .....
17. Anexos .....
Anexo 1. Proceso de inclusión de Guías de práctica clínica sobre Hemofilia. .....
Anexo 2. Establecimientos que cuentan con equipos multidisciplinarios para la atención de pacientes con hemofilia.....
Anexo 3. Medicamentos avalados por esta Guía de Práctica Clínica. .....
Anexo 4. Dispositivos Médicos.....

1. Descripción de esta Guía de Práctica Clínica

Título de la Guía	Diagnóstico y tratamiento de hemofilia congénita.
Organización desarrolladora	Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Dirección Nacional de Normatización, Programa Nacional de Sangre, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.
Código-CIE 10	D 66 Deficiencia hereditaria de factor VIII de la coagulación D 67 Deficiencia hereditaria de factor IX de la coagulación
Categoría de la Guía de Práctica Clínica	Primer, segundo y tercer nivel de atención: diagnóstico y tratamiento.
Profesionales a quien va dirigida	Esta Guía de Práctica Clínica está dirigida a médicos hematólogos, pediatras, traumatólogos, emergenciólogos fisiatras, médicos de atención primaria, rehabilitadores, psicólogos, odontólogos, nutricionistas, genetistas , gineco-obstetras, laboratoristas y enfermeras de todos los niveles de atención que conforman el Sistema Nacional de Salud.
Otros usuarios potenciales	Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de servicios de salud de todos los niveles de atención, auditores médicos, educadores sanitarios y profesionales de salud en formación.
Población blanco	Neonatos, niños, adolescentes, adultos con hemofilia y portadoras.
Intervenciones y acciones consideradas	Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hemofilia congénita.
Metodología	Esta guía fue elaborada mediante la metodología ADAPTE 2.0 (1) a partir del siguiente documento: - Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia. Segunda Edición; Montreal; 2012. (2) Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada en el periodo 2010-2016, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación del manejo farmacológico.
Validación	Método de validación de la Guía de Práctica Clínica: revisión por pares. Validación interna: Ministerio de Salud Pública y Sistema Nacional de Salud. Validación externa: Sistema Nacional de Salud y Dirección Nacional de Normatización.
Fuente de financiamiento	Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Dirección Nacional de Normatización.
Conflicto de interés	Todos los miembros involucrados en el desarrollo de esta Guía de Práctica Clínica, han declarado no tener conflicto de interés en relación a todo el contenido de la misma.
Actualización	Se realizará a partir de la fecha de edición, cada 3 años o según avances científicos del tema.

2. Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica

1. ¿Cómo debe ser el manejo de las mujeres portadoras de hemofilia?
2. ¿Cuándo se debe realizar una prueba para determinar el sexo del feto?
3. ¿Cómo debe manejarse el parto cuando se sospecha o se tiene la certeza de que el feto tiene hemofilia?
4. ¿Cómo debe realizarse el diagnóstico de hemofilia en el recién nacido?
5. ¿Cómo se debe comunicar el diagnóstico a los padres de un neonato con hemofilia?
6. ¿Cuál es el tratamiento para las personas con hemofilia?
7. ¿Cuál es el tratamiento para las personas con hemofilia A?
8. ¿Cuál es el tratamiento para las personas con hemofilia B?
9. ¿Qué otros medicamentos existen para el tratamiento de la hemofilia?
10. ¿Cómo deben ser manejados los eventos hemorrágicos en el recién nacido?
11. ¿Cuál es tratamiento de una persona con hemofilia cuando presenta sangrado articular?
12. ¿Cuándo es necesario realizar una artrocentesis en pacientes con hemofilia?
13. ¿Cuál es el manejo de la hemorragia muscular en personas con hemofilia?
14. ¿Cuál es el manejo de la hemorragia del sistema nervioso central en personas con hemofilia?
15. ¿Cuál es el manejo de una hemorragia de cuello y/o garganta en una persona con hemofilia?
16. ¿Cuál es el manejo de una hemorragia gastrointestinal en una persona con hemofilia?
17. ¿Cuál es el manejo de una hemorragia oftalmológica en una persona hemofilia?
18. ¿Cuál es el manejo de una hemorragia renal en una persona con hemofilia?
19. ¿Cuál es el manejo de una hemorragia oral en una persona con hemofilia?
20. ¿Cuál es el manejo de la epistaxis en un paciente con hemofilia?
21. ¿Cuál es el manejo de la hemorragia de tejidos blandos en una persona con hemofilia?
22. ¿Cuáles son los principios de cuidado para las personas con hemofilia?
23. ¿Qué consideraciones deben ser tomadas en cuenta para el manejo integral de una persona con hemofilia?
24. ¿Qué medidas pueden ser consideradas en el tratamiento coadyuvante?
25. ¿Qué consideraciones deben ser tomadas en cuenta para la administración del tratamiento profiláctico?
26. ¿Qué consideraciones deben ser tomadas en cuenta para la administración de la terapia domiciliaria?
27. ¿Cómo se debe manejar el dolor en un paciente con hemofilia?
28. ¿Qué consideraciones se deben tener a la hora de realizar procedimientos quirúrgicos o invasivos en pacientes con hemofilia?
29. ¿Qué aspectos del cuidado dental deben ser considerados en un paciente con hemofilia?
30. ¿Cuáles son los aspectos especiales que deben ser tenidos en cuenta durante el tratamiento de un paciente con hemofilia?
31. ¿Qué complicaciones pueden presentar las personas con hemofilia?
32. ¿Cuáles son los principios de fisioterapia/medicina física en hemofilia?
33. ¿Cuáles son los principios de cirugía ortopédica en hemofilia?
34. ¿Cuál es el manejo de los inhibidores en personas con hemofilia?
35. ¿Cuál es el manejo de las hemorragias en las personas con hemofilia que presentan inhibidores?
36. ¿Es posible administrar profilaxis secundaria en pacientes que presentan inhibidores?
37. ¿Qué consideraciones deben ser tomadas en cuenta para referir a los pacientes?

3. Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10 (3)

D66 Deficiencia hereditaria del factor VIII
Deficiencia del factor VIII (con defecto funcional)
Hemofilia:
- SAI
- A
- Clásica

Excluye: deficiencia del factor VIII con defecto vascular (D68.0)

D67 Deficiencia hereditaria del factor IX
Deficiencia del:
- Componente tromboplastínico del plasma [CTP]
- Factor IX (con defecto funcional)

Enfermedad de Christmas
Hemofilia B

4. Introducción

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X. El 70 % de los casos es hereditario, mientras que el 30 % restante se debe a una mutación puntual que ocurre esporádicamente durante la espermatogénesis masculina. (4–6) Su manifestación clínica suele presentarse principalmente por la presencia de hemorragias musculares y articulares. La intensidad de la hemorragia suele ser variable dependiendo del nivel de factor deficiente circulante. (5)

La deficiencia del factor VIII (FVIII) se denomina hemofilia A, mientras que la deficiencia de factor IX (FIX) se denomina hemofilia B. Al ser una patología recesiva y ligada al cromosoma X, las portadoras de la enfermedad son las mujeres, mientras que la expresión de la enfermedad se produce en los varones. Sin embargo, existen pocos casos en los que la enfermedad se expresa en la mujer. (6,7)

La gran mayoría de personas con hemofilia presentan déficit del factor VIII (hemofilia A), y apenas el 15 % de la población total de personas con hemofilia presentan déficit del factor IX (hemofilia B). (8) Los antecedentes familiares de hemorragias están presentes en aproximadamente el 66 % de los casos. La demostración del factor deficiente genera el diagnóstico definitivo. (7)

La frecuencia de hemofilia en la población general es de 1:5 000 a 10 000 nacimientos en varones para el déficit de factor VIII y de 1:30 000 a 60 000 nacimientos para el déficit de factor IX. (5,9)

Según el Programa Nacional de Sangre del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, hasta diciembre del año 2015 se encontraban registrados 695 pacientes con trastornos congénitos de la coagulación; de ellos 535 presentan hemofilia A, 87 con hemofilia B. 66 con enfermedad de *von Willebrand* y 7 con deficiencia de otros factores.

5. Justificación

Las complicaciones músculo-esqueléticas e infecciosas producidas a causa de un tratamiento inadecuado de la hemofilia, traen como consecuencia el deterioro de la calidad de vida, así como un alto costo de la atención sanitaria. (5)

La estandarización del tratamiento de la hemofilia en países desarrollados ha contribuido a mejorar la calidad de la atención, la calidad de vida y ha permitido prolongar la esperanza de vida de las personas con hemofilia. (7)

En nuestro país, la hemofilia está catalogada como una enfermedad rara o huérfana la cual está dentro de un programa de atención especial de enfermedades catastróficas. Por este motivo, el Ministerio de Salud ha considerado importante realizar la adaptación de una Guía de Práctica Clínica con el objetivo de estandarizar la atención, y los diferentes protocolos de diagnóstico y manejo.

Es importante que exista una articulación coordinada con la red de atención integral de salud, de forma tal que permita a las personas afectadas reducir la carga de morbimortalidad asociada a la patología; y que los niños y adultos puedan integrarse a una vida normal, evitando ausentismo escolar y laboral, optimizando los recursos existentes para el tratamiento de dicha patología, mejorando la calidad de vida y evitando así las discapacidades.

El presente documento pretende ayudar al profesional de la salud en la toma de decisiones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica disponible, para el diagnóstico y manejo integral de la hemofilia congénita; para de esta manera disminuir la variabilidad en la elección de los esquemas terapéuticos, identificando el momento oportuno para el inicio del mismo, limitando la falla terapéutica y permitiendo un manejo adecuado de los recursos.

6. Objetivo general

Brindar a los profesionales de la salud recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible, para estandarizar el diagnóstico y tratamiento integral de la hemofilia en todos los niveles de atención.

7. Objetivos específicos

1. Establecer un diagnóstico oportuno en personas con hemofilia e identificar a las mujeres portadoras.
2. Mejorar la calidad de vida limitando la progresión clínica de la enfermedad.
3. Estandarizar esquemas de tratamiento y del manejo integral en el paciente con hemofilia.
4. Establecer los criterios para la administración de profilaxis en personas con hemofilia.
5. Optimizar el uso racional y eficiente de recursos disponibles.

8. Alcance

La presente Guía de Práctica Clínica es para aplicación en todos los niveles de atención del Sistema Nacional de Salud, respecto al diagnóstico y manejo de la hemofilia en todas las edades.

9. Glosario de términos académicos-científicos

Ácido tranexámico: antifibrinolítico que inhibe la activación del plasminógeno en plasmina. (4) Puede ser usado junto con concentrado de FVIII y FIX para el tratamiento de hemorragias mucosas y procedimientos odontológicos. (8)

Agentes puenteo (*bypass* o "baipaseantes"): son factores que generan trombina en ausencia de factor VIII o IX y están indicados en hemofilia con inhibidores. (10)

Articulación diana: articulación en la que han ocurrido 3 o más hemorragias espontáneas dentro de un período de 6 meses consecutivos. (7)

Artropatía hemofílica crónica: enfermedad degenerativa con componente inflamatorio e invalidante. Se produce por las hemorragias intraarticulares a repetición, siendo la causa más importante de incapacidad en los pacientes con hemofilia. (11)

Centro de atención especializada en hemofilia: Unidad de atención médica que dispone de los recursos humanos, físicos y de equipamiento, necesarios para dar la atención integral del paciente.

Complejo de protrombina activado (CCPa): concentrado de origen plasmático que contiene factores II, VII, IX y X; no activados y activados, usado como agente "baipaseante" en pacientes con inhibidores. (7)

Factor VII recombinante activado: concentrado de origen recombinante que contiene factor VII activado, actúa directamente sobre el FX y restaura la generación de trombina a nivel suficiente, en ausencia del complejo tenaza. Usado como agente "baipaseante" en pacientes con inhibidores. (12)

Factor VIII o factor antihemofílico: participa en la vía intrínseca de la coagulación, actúa junto con el factor de von Willebrand como un cofactor en la activación del factor X. (12)

Factor IX: es un componente de la tromboplastina plasmática, participa en la vía intrínseca de la coagulación, tras activarse, activa el factor X. (12)

Desmopresina [1-ácido-8-D-arginina vasopresina (DDAVP, por sus siglas en inglés)]: es un agente análogo sintético de la vasopresina que incrementa los niveles plasmáticos de FVIII y FvW. Tiene la ventaja de no presentar los efectos vasopresores que se presenta con la administración de la hormona natural. Es utilizada en el tratamiento de los episodios hemorrágicos en personas con hemofilia A leve y enfermedad de *von Willebrand* (excepto tipo 3 y subtipo 2b, o en los casos en que no se observa respuesta adecuada luego del test de respuesta a la desmopresina). (7)

Factor de *von Willebrand*: es una proteína plasmática que media la adhesión inicial de las plaquetas a los tejidos vasculares que han sufrido alguna lesión, además se une y estabiliza el factor de coagulación VIII. (13)

Factores de la coagulación recombinantes: son medicamentos producidos por ingeniería genética a partir de la introducción de un gen modificado en una línea celular, purificados mediante anticuerpos monoclonales y estabilizados con albumina humana hasta los de primera generación, a diferencia de los de segunda y tercera generación que están libres de proteínas animales o humanas. (7,8) La ausencia del dominio B podría modificar la eficacia en el tratamiento, probablemente debido a una

reducción en la vida media así como pueden cambiar la inmunogenicidad. Existen factores recombinantes con molécula completa y con depleción del dominio B. (7,8)

Hemofilia leve: deficiencia del factor VIII o IX con niveles del 5 al 40 %. (7,8)

Hemofilia moderada: deficiencia del factor VIII o IX con niveles del 1 al 5 %. (7,8)

Hemofilia grave: deficiencia del factor VIII o IX con niveles menores al 1 %. (7,8)

Hemorragia muscular: cualquier episodio hemorrágico en un músculo, determinado clínicamente y/o mediante estudios de imágenes, generalmente relacionado con dolor y/o inflamación y disfunción. (7)

Inhibidores: son anticuerpos (IgG) que neutralizan a un factor de la coagulación. (7)

Inhibidores de alta respuesta: anticuerpos que se elevan rápidamente a niveles iguales o superiores a 5 unidades Bethesda. (7)

Inhibidores de baja respuesta: anticuerpo que se eleva lentamente sin alcanzar niveles superiores a 5 unidades Bethesda. (7)

Profilaxis: tratamiento con concentrado de factor que se aplica vía intravenosa a fin de prevenir posibles hemorragias. (7)

Profilaxis primaria - *continua*: tratamiento periódico continuo iniciado antes de la segunda hemorragia en una articulación mayor y antes de cumplir los 3 años de edad. (2)

Profilaxis secundaria: tratamiento periódico continuo iniciado después de dos o más hemorragias en articulaciones mayores, pero antes de la aparición de la enfermedad articular. (2)

Profilaxis terciaria: tratamiento periódico continuo iniciado después de la aparición de la enfermedad articular para evitar la progresión del daño. (2)

Respuesta anamnésica: respuesta inmunológica secundaria. (12)

Sinoviortesis: es la administración intra-articular de una sustancia química o radioisótopo capaz de fibrosar el plexo venoso subsinovial, destruyendo así al tejido sinovial, disminuyendo su grosor y su tendencia al sangrado. (8)

Unidades Bethesda (UB): cantidad de inhibidor capaz de neutralizar el 50% de 1 unidad de factor VIII en plasma normal incubado a 37 grados centígrados. La prueba puede modificarse para medir inhibidores del FIX. (14)

10. Historia Natural de la enfermedad

El primer trabajo descriptivo realizado con el objetivo de determinar cuál es el curso clínico de los pacientes con hemofilia fue realizado en 1937 por Carroll Birch. El estudio incluyó 98 pacientes. (15)

En 1938 Macfarlene sentó las bases del tratamiento de la hemofilia teniendo en consideración la fisiopatología de los trastornos de la coagulación. Macfarlene pudo concluir que el único tratamiento efectivo era la trasfusión sanguínea. Además estudió

el efecto del veneno de la víbora de Russell y su efecto hemostático aplicado localmente.

La hemorragia, producida en articulaciones, músculos, aparato digestivo, entre otras localizaciones, es la manifestación cardinal de la enfermedad. (8) La manifestación temprana de la enfermedad (hemorragia) se produce en el 90 % de las personas con hemofilia A y B severas a edades tempranas. (8) La consecuencia de estos eventos hemorrágicos sin tratamiento adecuado es la artropatía hemofílica. La artropatía hemofílica es el resultado de los cambios hipertróficos en la membrana sinovial producidos por los depósitos de hierro, lo que conlleva a la destrucción del cartílago y el hueso. (16) Las articulaciones que se ven afectadas con mayor frecuencia son aquellas localizadas en los tobillos, rodillas y codos. Debido al impacto que produce la artropatía hemofílica, prevenir su desarrollo es uno de los objetivos primordiales en el tratamiento de la hemofilia. (8)

En la hemofilia severa, los episodios hemorrágicos suelen ser espontáneos, se observan desde la primera infancia (cuando el niño empieza a gatear y caminar), siendo las hemorragias articulares las más frecuentes, En la hemofilia leve y moderada el sangrado se encuentra magnificado en relación al trauma o intervencionismo. (8)

Los síntomas dependen en gran parte, del grado de deficiencia del nivel de factor de coagulación y se clasifican en: severa menor del 1 % de niveles del factor, moderada entre 1 y 5 % y leve mayor del 5 % (ver tabla 1). (7) El valor normal de los factores de la coagulación oscila entre 50 % y 150 %. (17)

La aparición de inhibidores contra los factores de la coagulación administrados, es en la actualidad, la principal complicación del tratamiento de la hemofilia. La presencia de inhibidores aumenta la mortalidad asociada a los eventos hemorrágicos y hace inefectivo el tratamiento orientado hacia la prevención de la artropatía hemofílica. Los pacientes con hemofilia grave pueden desarrollar inhibidores hasta en un 30 %; los pacientes con hemofilia moderada o leve pueden presentar inhibidores hasta en un 5 %.(8) En hemofilia B, los inhibidores se presentan en una proporcion menor al 5 %. (7)

Tabla 1. Relación entre la gravedad de las hemorragias y el nivel del factor de coagulación

Gravedad	Nivel del factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Severa	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) o < 1 % de nivel de factor.	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.
Moderada	1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) o 1 a 5 % de nivel de factor.	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o 5 a < 40 % de nivel de factor.	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.

Tomado de: Federación Mundial de la Hemofílica; 2012. (2)

Tabla 2. Localización e incidencia aproximada de las hemorragias

	Localización	Incidencia aproximada
Graves	Articulaciones (hemartrosis), más frecuente en tobillos, rodillas y codos	70 %-80 %
	Músculos (especialmente compartimientos profundos)	10 %-20 %
	Mucosas (boca nariz, encías, tracto genitourinario)	
Que ponen en riesgo la vida	Gastrointestinal	5 %-10 %
	Cuello, garganta	
	Intracraneal	< 5 %

Tomado de: Federación Mundial de la Hemofilica; 2012. (2)

11. Aspectos metodológicos

La presente guía fue elaborada mediante los criterios técnicos de la Dirección Nacional de Normatización y la herramienta ADAPTE, (18) colaboración internacional que establece las directrices metodológicas para adaptar Guías de Práctica Clínica.

El equipo de trabajo encargado de la adaptación de la guía junto con el grupo validador, comprenden un grupo multidisciplinario de médicos hematólogos, médicos familiares, médicos generales, pediatras, ginecólogos, psicólogos, odontólogos, fisioterapistas y técnicos en laboratorio.

Tras la redacción del documento se realizó la validación interna del mismo por la Dirección Nacional de Normatización y las instancias pertinentes del Ministerio de Salud Pública. De igual manera se realizó una validación externa del documento por un grupo multidisciplinario diferente al equipo de trabajo y revisión por pares.

Las preguntas clínicas utilizaron el formato paciente, intervención, comparación y resultado (PICO). (19) Estas preguntas clínicas se realizaron para determinar la utilidad de las recomendaciones formuladas por las Guías de Práctica Clínica seleccionadas en la etapa final de la búsqueda de los contenidos, siendo formuladas por el mismo equipo de trabaja para la adaptación.

Junto con el apoyo metodológico de la Dirección Nacional de Normatización, se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica en los siguientes sitios (ver tabla 3):

Tabla 3. Buscadores

Metabuscadores	
- Tripadatabase	
Bases de datos	
- EBSCOhost	- Librería Cochrane
- Google	- Pubmed
- Google académico	- Wiley online library
Buscadores de Guías de Práctica Clínica	
- Centro Nacional de Excelencia Tecnología en Salud (Cenetec)	- National Institute for health and care excellence (NICE)
- Clinical Practice Guidelines Database(CPGs)	- New Zealand Guidelines Group

- Guías de Salud - Guidelines International Network (G-I-N) - Guidelines United Kingdom - National Guideline Clearinghouse	- Portal Australiano de Guías de Práctica Clínica - Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN)
Buscadores específicos	
- Agencia de Salud Pública de Canadá - Health and Human Services (HHS) - Registered Nurses´ Association of Ontario	

Elaboración propia.

El equipo de trabajo seleccionó como material de partida guías de práctica clínica con los siguientes criterios de inclusión:

1) Idioma inglés, español y portugués.
2) Metodología de medicina basada en evidencias (meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados).
3) Consistencia y claridad en las recomendaciones.
4) Publicación y actualización reciente (2010-2016).

Se encontraron 155 documentos obtenidos a través de búsquedas en bases de datos y 4 documentos identificados a través de otros recursos como sitios y documentos de soporte para el proceso de adaptación, en total 159 registros. De estos, se excluyeron 6 duplicados, 139 textos incompletos y 7 por la baja calidad metodológica. El total de 4 guías de hemofilia fueron calificadas con el instrumento AGREE II. (20) Producto de este proceso resultó el siguiente documento para ser adaptado (ver anexo 1):

- Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia. Segunda Edición; Montreal; 2012. (2)

12. Gradación de la evidencia y símbolos utilizados

En esta guía de práctica clínica para el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones se utilizó la escala de *Oxford*, y para algunas recomendaciones se mantuvo la escala de gradación GRADE del documento original (tablas 4, 5 y 6).

Tabla 4. Escala de gradación de evidencia de Oxford

	PASO 1 (NIVEL 1*)	PASO 2 (NIVEL 2*)	PASO 3 (NIVEL 3*)	PASO 4 (NIVEL 4*)	PASO 5 (NIVEL 5)
¿Qué tan común es el problema?	Encuestas recientes y locales de muestras aleatorias (o censos)	Revisión sistemática de encuestas con posibilidad de hacer comparaciones con circunstancias locales**	Muestra local no aleatoria**	Serie de casos**	n/a
¿La prueba de diagnóstico o de monitoreo es precisa? (Diagnóstico)	Revisión sistemática de estudios cruzados con aplicación uniforme de referencia estándar y cegada.	Estudios individuales cruzados con aplicación uniforme de referencia estándar y cegada.	Estudios no consecutivos o estudios en los que no se aplicó referencia estándar de manera uniforme**	Estudios de casos y controles o de referencia estándar no independiente o de baja calidad**	Razonamiento basado en los mecanismos

0122-2016

¿Qué sucederá si no aplicamos una terapia? (Pronóstico)	Revisión sistemática de estudios de cohorte en los pacientes se incluyen desde el comienzo de la enfermedad:(*inception cohort*)	Estudios de cohorte en los pacientes se incluyen desde el comienzo de la enfermedad (*inception cohort*)	Estudio de cohorte o grupo de control de un ensayo aleatorizado*	Serie de casos o estudios de casos y controles o estudio de cohorte pronóstico de baja calidad**	n/a
¿Esta intervención es beneficiosa? (Beneficios del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos n=1	Ensayo aleatorizado o estudio observacional con efecto espectacular	Estudio de cohorte controlado no aleatorizado/estudio de seguimiento**	Serie de casos, estudios de casos control o estudios históricamente controlados**	Razonamiento basado en los mecanismos
¿Cuáles los efectos no deseables COMUNES? (Efectos no deseables del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, revisión sistemática de estudios de casos control anidados, ensayo n=1 con el paciente sobre el cual se hace la pregunta, o estudio observacional con efecto espectacular	Ensayo individual aleatorizado o (excepcionalmente) estudio observacional con efecto espectacular	Estudio de cohorte controlado no aleatorizado/estudio de seguimiento (supervisión post-marketing) siempre que haya suficiente número de pacientes para descartar un efecto no deseable frecuente. (Para daños a largo plazo, la duración del seguimiento debe ser suficiente.)**	Serie de casos, estudios de casos control o históricamente controlados**	Razonamiento basado en los mecanismos
¿Cuáles son los efectos no deseables POCO COMUNES? (Efectos no deseables del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o ensayo n=1	Ensayo aleatorizado o (excepcionalmente) estudio observacional con efecto espectacular			
¿Vale la pena esta prueba (de detección temprana)? (Pruebas de tamizaje)	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	Ensayo aleatorizado	Estudio de cohorte controlado no aleatorizado/estudio de seguimiento**	Serie de casos, estudios de casos control o históricamente controlados**	Razonamiento basado en los mecanismos

*Se realizan cuando existe la certeza de que los beneficios superan los riesgos
** Se realizan cuando no existe la suficiente certeza de los beneficios de una recomendación
Tomado de: Oxford Centre for Evidence-based Medicine-Levels of Evidence; 2009. (21)

Tabla 5. Grados de recomendación de la escala Oxford

A	Estudios nivel 1 consistentes
B	Estudios nivel 2 o 3 (extrapolaciones de estudios de nivel 1 consistentes)
C	Estudios nivel 4 o extrapolaciones de estudios nivel 2 o 3.
D	Evidencia nivel 5 o inquietudes en cuanto a la consistencia o estudios no concluyentes

Tomado de: Oxford Centre for Evidence-based Medicine-Levels of Evidence; 2009. (21)

Tabla 6. Escala GRADE

Grado de recomendación	
1	*Recomendación fuerte *"se recomienda"*
2	**Recomendación débil *"se sugiere"*
Calidad de evidencia	
A	Alta calidad
B	Moderada calidad
C	Baja calidad

Tomado de: Chalmers EA, et al. 2011 (22)

En este documento, el lector encontrará en la sección de evidencias y recomendaciones basándose en la escala de *Oxford*, lo siguiente:

Cuadro que contiene la evidencia que precede a las recomendaciones. Esta evidencia esta descrita a la izquierda del cuadro y su nivel de evidencia se encuentra a la derecha.

Evidencias	Nivel de Evidencia
Descripción de la evidencia	E:(1-2-3-4) *(Oxford)*

Cuadro que contiene las recomendaciones. El grado de recomendación se encuentra al finalizar la recomendación en la que se incluye la "R" seguida de la fuerza de la recomendación utilizada en la escala de Shekelle modificada.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: A-B-C-D *(Oxford)*	Descripción de la recomendación.

Las recomendaciones adoptadas bajo la escala GRADE no están separadas del nivel de evidencia, por lo que se describen de la siguiente manera:

Recomendaciones	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Descripción de la evidencia/recomendación	R:(1-2) E: (A-B-C) (GRADE)

El símbolo ✓ representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de expertos acuerda. Por lo general son aspectos prácticos sobre los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que lo sustente. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Puntos de buena práctica	
✓	Descripción de la recomendación.

13. Evidencias y recomendaciones

¿Cómo debe ser el manejo de las mujeres portadoras de hemofilia?

Dado que la hemofilia es un trastorno vinculado con el cromosoma X, por lo general afecta a los hombres, mientras que las mujeres son portadoras. Son portadoras obligadas (7):

- Las hijas de un varón con hemofilia.
- Las madres de un varón con hemofilia, y que tengan, al menos, otro familiar con hemofilia.
- Las madres de un varón con hemofilia y que tengan una familiar que sea portadora conocida del gen de la hemofilia.
- Las madres de dos o más varones con hemofilia.

El nivel promedio de factor de coagulación esperado en las portadoras de hemofilia es del 50 %, con respecto a los valores de la población sana y la mayoría son asintomáticas. (7)

Las mujeres portadoras con valores de factor de coagulación entre el 40 y el 60 % del normal, pueden tener una mayor tendencia hemorrágica. (7)

Algunas portadoras pueden tener niveles de factor de coagulación en el rango de hemofilia, principalmente en la categoría de leves pero, en casos poco comunes, las portadoras pueden estar en el rango de moderados a graves. (7)

Las manifestaciones clínicas más habituales de las portadoras que poseen un nivel de factor de coagulación bajo son la menorragia y los eventos hemorrágicos que se presentan luego de intervenciones quirúrgicas u odontológicas. (7) Los anticonceptivos orales y los antifibrinolíticos son de utilidad para el control de los síntomas asociados con la menorragia. (7,23–25)

Durante el embarazo, existe un aumento del nivel de factor VIII (7) por lo cual, los eventos hemorrágicos podrían disminuir; no obstante, los niveles del factor IX no presentan un cambio significativo. (23,24)

Las portadoras que presentan sangrados, eventualmente podrían recibir el mismo tratamiento que un paciente con diagnóstico de hemofilia, dependiendo de la gravedad del sangrado. (23,24)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se recomienda determinar los niveles de factor de coagulación en las madres, hermanas e hijas de personas con hemofilia, especialmente antes de ser sometidas a procedimientos invasivos, durante el parto o si se presentara cualquier síntoma. (7,24,26)

Consejo / pruebas genéticas y diagnóstico prenatal

Con el objetivo de mejorar el proceso de toma de decisiones de las personas con hemofilia, de las portadoras, así como sus familiares, el consejo genético se considera fundamental. (7)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Siempre que sea posible, se deberá ofrecer la realización de pruebas genéticas para la detección de portadoras, a las familiares en riesgo de las personas con hemofilia, para facilitar el consejo genético. (7,27)

Aunque al momento en el país no se realiza la recomendación antes citada, también es posible efectuar una biopsia de vellosidades coriónicas, entre la semana 9 y 14 de gestación para el diagnóstico prenatal. Hacer una biopsia antes de este periodo podría aumentar las probabilidades de que se presenten complicaciones en el feto. (3,21–24)

Se debe tener en consideración que todos los métodos invasivos de diagnóstico prenatal pueden causar hemorragia feto-materna con peligro de muerte fetal. Si la madre es factor Rh negativo, debe administrarse inmunoglobulina anti-D. (3,25)

¿Cuándo se debe realizar una prueba para determinar el sexo del feto?

El sexo del feto también puede ser determinado mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa para detección específica del cromosoma Y en el plasma o suero de la madre después de la semana 7-9 de gestación. (7)

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
La determinación del sexo del feto puede ser realizada a través de ecografía entre las semanas 18 y 20 de gestación. (22)	1C

¿Cómo debe manejarse el parto cuando se sospecha o se tiene la certeza de que el feto tiene hemofilia?

Durante la etapa prenatal se deberá planificar la necesidad o no, de utilizar terapia de reemplazo de factores de la coagulación.

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se sugiere que para determinar la vía de parto se tenga en consideración tanto los factores obstétricos como los hemostáticos y fetales (restricción de crecimiento intrauterino, asfixia, etc). Ser portadora de hemofilia no es necesariamente una contraindicación para el parto vaginal. (22)	1C
No se recomienda la realización de procedimientos como la extracción con ventosa o el uso de fórceps, debido a que están asociados a un incremento de riesgo de sangrados. (22)	1A
No se recomienda la realización de procedimientos invasivos de monitoreo durante el parto (colocación de electrodos en el cuero cabelludo o la extracción de sangre del cuero cabelludo). (22)	1C
Se recomienda que un especialista (médica/o gineco-obstetra) esté a cargo de las decisiones relacionadas al manejo del trabajo de parto. (22)	1C

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se sugiere que en mujeres embarazadas portadoras, se realice en el segundo y el tercer trimestre la determinación de los niveles de FVIII para definir el patrón terapéutico a seguir durante el parto sobre la cobertura con factor de coagulación durante el parto. (28)
R: C	Se sugiere terapia de reemplazo en mujeres portadoras con niveles de factor considerablemente bajos (< 50 %), en caso de procedimientos quirúrgicos o invasivos, incluyendo el parto. (28)
R: C	Los partos en los que se sabe o se sospecha que el recién nacido tiene hemofilia, deben llevarse a cabo sin traumatismos, ya sea que se trate de un parto vaginal o una cesárea, a fin de disminuir el riesgo de hemorragias. (28)

Diagnóstico

Un diagnóstico correcto es esencial para asegurar que el paciente reciba el tratamiento adecuado. Los diversos trastornos de la coagulación pueden presentar síntomas muy similares. (7)

Para llegar a un diagnóstico preciso es indispensable contar con el apoyo de un laboratorio que brinde un servicio integral y resultados exactos, para ello es necesario que se ajuste a una serie de protocolos y procedimientos estrictos, lo que exige (7):

1. Conocimientos y experiencia en pruebas de coagulación de laboratorio
2. Uso de equipos y reactivos adecuados que cumplan estándares internacionales de calidad.
3. Garantía de calidad

Los principios de diagnóstico están basados en tres pilares fundamentales que son (7):

a) Conocimiento de la clínica de la hemofilia,
b) Diagnóstico diferencial de las hemorragias sustentado en pruebas de tamizaje [(biometría hemática (BH), tiempo de hemorragia (TH), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), fibrinógeno, tiempo de trombina (TT) y pruebas de rastreo de función plaquetaria)]. En nuestro país sigue siendo útil la realización del tiempo de hemorragia. Las pruebas realizadas a través de la agregometría plaquetaria y la citometría de flujo son las más adecuadas para determinar los trastornos de la función plaquetaria [3]
c) La determinación del factor para confirmar el diagnóstico (ver tabla 7).

La evaluación farmacocinética puede ayudar en los casos en que no se obtenga la respuesta apropiada. Para determinar si la respuesta ha sido adecuada, se puede recurrir a estudios de farmacocinética como determinar el nivel valle y el nivel de recuperación del factor. El nivel valle consiste en la determinación de la actividad del factor inmediatamente antes de la próxima infusión, es decir que determina el nivel mínimo del factor. El nivel de recuperación del factor consiste en determinar la actividad del factor después de 15 a 30 minutos de la infusión para evaluar si el nivel deseado fue obtenido. (29)

Tabla 7. Interpretación de las pruebas de laboratorio.

	TP	TTPa	TH	Conteo plaquetario(dentro de BH)
Hemofilia A o B	Normal	Prolongado	Normal	Normal
FvW	Normal	Normal o prolongado	Prolongado	Normal o bajo
Anomalías plaquetaria	Normal	Normal	Prolongado	Normal o bajo

Modificado de: Federación Mundial de la Hemofilica; 2012. (2) **Elaboración propia.**

Para conservar de forma adecuada las muestras obtenidas, la temperatura en la cual se almacenan, puede oscilar entre los 20ºC y los 25ºC por un tiempo igual o menor a 4 horas. Una temperatura mayor a 25 ° C puede hacer que la actividad del FVIII se pierda, mientras que una temperatura entre 2 y 8ºC puede producir activación del factor debido al frio. (7)

Si la muestra no va a ser procesada de forma inmediata, es decir dentro de las 4 horas luego de haber sido obtenida, el plasma pobre en plaquetas podrá almacenarse a una temperatura de -30ºC. Esta temperatura permitirá conservar la muestra durante algunas semanas; sin embargo la muestra podrá ser conservada a -70ºC si esta será procesada luego de un tiempo más prolongado pero no podrá exceder los 6 meses. (7)

Una vez que el medicamento haya sido descongelado,no volver a congelar.

La determinación de factores es necesaria para los siguientes casos:

- Determinar el diagnóstico
- Monitorear el tratamiento
- Identificar inhibidores

0122-2016

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se recomienda que la determinación de los factores de coagulación se realice mediante método coagulométrico y confirmación mediante el método cromogénico, en los casos que amerite. (17)
	Puntos de buena práctica
✓	Se recomienda que los laboratorios que realizan la determinación de los niveles de factores de la coagulación, cumplan con un control interno de calidad, para generar resultados confiables y apoyar a la toma de decisiones adecuadas.
✓	Se recomienda la implementación de programas control externo de calidad que auditen la eficacia de los controles internos, mediante la identificación del nivel de concordancia entre los resultados del laboratorio y los obtenidos por otros laboratorios.
✓	Con la finalidad de apoyar a la toma de decisiones adecuadas, los registros del control interno y externo de calidad deben estar disponibles para el requerimiento del médica/o hematólogo.

¿Cómo debe realizarse el diagnóstico de hemofilia en el recién nacido?

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda usar una muestra de sangre *no contaminada* del cordón umbilical, tomada lo más rápido posible luego de producido el parto. (22)	1C
Los resultados deben ser interpretados usando valores de referencia acorde a la edad gestacional al momento del parto. (22)	1B
Las pruebas para cuantificar los factores FVIII y FIX deben ser llevadas a cabo independientemente del tiempo de tromboplastina parcial activada. (22)	1C
Se recomienda diferir la administración de vitamina k por vía intramuscular al recién nacido hasta que el diagnóstico de hemofilia sea descartado. (22)	1C
Si la confirmación del diagnóstico va a tardar o este ya ha sido confirmado, puede administrarse vitamina K^+ por vía oral. (22)	1C

$^+$Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos 9na Revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

¿Cómo se debe comunicar el diagnóstico a los padres de un neonato con hemofilia?

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Previo al egreso hospitalario se recomienda informar a los padres o cuidadores sobre el diagnóstico y las manifestaciones clínicas de los sangrados. (22)	2C

El seguimiento con un hematólogo debe ser organizado antes del alta hospitalaria. (22)	2C
Los recién nacidos con hemofilia o las potenciales portadoras deben recibir cuidados neonatales y obstétricos de rutina, respectivamente. (22)	1C

Tratamiento (generalidades)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	El reemplazo del factor deficiente debe realizarse dentro de las 2 primeras horas de producida la hemorragia o haber recibido un traumatismo (independientemente de la localización y la gravedad). (25)

¿Cuál es el tratamiento para las personas con hemofilia?

Concentrados de factor de coagulación

Evidencia	Nivel de evidencia
Los concentrados derivados del plasma sometidos a doble proceso de inactivación viral y un proceso de eliminación viral, son más seguros. (7)	E: 4

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se recomienda enfáticamente el uso de concentrados de factores derivados de plasma o concentrados de coagulación recombinantes, en lugar de crioprecipitados o plasma fresco congelado para el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos hereditarios de la coagulación. (7,30,31)
	Punto de buena práctica
✓	En el caso de no contar con concentrados derivados plasmáticos para otras coagulopatías, se podría emplear plasma fresco congelado o crioprecipitados.

¿Cuál es el tratamiento para las personas con hemofilia A?

El tratamiento de elección para la hemofilia A es el concentrado de FVIII; dicho factor posee una vida media de 8 a 12 horas aproximadamente. (7)

Evidencia	Nivel de evidencia
En pacientes sin inhibidores, cada unidad de FVIII se infunda por vía intravenosa por kilogramo de peso corporal que elevará el nivel plasmático de FVIII alrededor de 2 Unidades Internacionales sobre decilitro (UI/dl) o 2 % de actividad. (32) (ver tabla 8)	E: 4
Se sugiere medir el nivel de FVIII del paciente 15 minutos después de la infusión con el fin de verificar la dosis administrada. (32)	E: 4

Se sugiere infundir el FVIII lentamente por vía intravenosa a un ritmo que no supere los 3 ml por minuto en adultos y 100 unidades internacionales por minuto en niños pequeños, o según las especificaciones del folleto de información del medicamento. (33)	E: 5
La infusión continua evita altibajos y es por ello que algunos la consideran como una opción beneficiosa y más conveniente. No obstante, se deberá supervisar a los pacientes con frecuencia para evitar problemas con la bomba de infusión. (34,35)	E: 3

Tabla 8. Cálculo de la dosis de FVIII para niños y adultos

Dosis de FVIII = peso en kg x aumento deseado del nivel de factor (UI/dl) x 0,5
Ejemplo: Paciente de 50 kg de peso, al cual se espera elevar el factor VIII a 40 UI/dl
50 kg x 40 (aumento deseado del nivel en UI/dl) x 0,5 = 1 000 unidades de FVIII

Tomado de: Federación Mundial de Hemofilia.. 2013. (23)

¿Cuál es el tratamiento para las personas con hemofilia B?

El tratamiento de elección para la Hemofilia B es el concentrado de FIX; dicho factor tiene una vida media de 12 a 24 horas aproximadamente. (23)

Evidencia	Nivel de evidencia
En pacientes sin inhibidores, cada unidad de FIX que se infunda por vía intravenosa por kilogramo de peso corporal, elevará el nivel plasmático de FIX alrededor de 1 UI/dl o 1 %. (32) (ver tabla 10 y 11)	E: 4

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Los concentrados de FIX deben infundirse lentamente por vía intravenosa a una velocidad que no supere el volumen de 3 ml por minuto en adultos y 100 unidades internacionales por minuto en niños pequeños, o según las recomendaciones del folleto de información del producto. (6,31) (ver tabla 9)
R: C	Se sugiere medir el nivel de FIX del paciente alrededor de 15 minutos después de la infusión con el fin de verificar las dosis calculadas. (32)
Puntos de buena práctica	
✓	En pacientes con hemofilia B, pueden aparecer reacciones alérgicas que por lo general están asociadas al desarrollo de inhibidores; por lo cual se recomienda la administración de las primeras 20 infusiones de forma ambulatoria o en un establecimiento hospitalario, aplicando premedicación (antihistamínicos o corticoides) previa.

Tabla 9. Cálculo de la dosis de FIX (derivado del plasma) para niños y adultos

Dosis de FIX = peso en kg x aumento deseado del nivel de factor (UI/dl)
Ejemplo: Paciente de 50 kg de peso, al cual se espera elevar el factor IX a 40 UI/dl
50 kg x 40 (aumento deseado del nivel en UI/dl) = 2 000 unidades de FIX

Tomado de: Federación Mundial de Hemofilia. 2013. (23)

El FIX recombinante (FIXr) tiene una respuesta menor que los productos derivados del plasma, de manera que cada unidad de FIX infundida por kilo de peso corporal elevará la actividad del FIX en aproximadamente 0,8 UI/dl en adultos y 0,7 UI/dl en niños menores de 15 años. La razón de la menor respuesta del FIXr no resulta totalmente clara. (3) (ver tabla 10)

Tabla 10. Cálculo de la dosis de FIXr (recombinante)

Niños: **Dosis de FIXr = peso en kg x aumento deseado del nivel de factor (UI/dl) ÷ 0.7** ***Ejemplo: Paciente de 30 kg de peso, al cual se espera elevar el factor IX a 40 UI/dl*** ***30 kg x 40 (aumento deseado del nivel en UI/dl) = 1 200 unidades de FIXr*** ***1 200 unidades de FIXr ÷ 0,7 = 1 714 UI***
Adultos: **Dosis de FIXr = peso en kg x aumento deseado del nivel de factor (UI/dl) ÷ 0.8** ***Ejemplo: Paciente de 50 kg de peso, al cual se espera elevar el factor IX a 40 UI/dl*** ***50 kg x 40 (aumento deseado del nivel en UI/dl) = 2 000 unidades de FIXr*** ***2 000 unidades de FIXr ÷ 0,8 = 2 500 UI*** **En lugar del 0,8, se puede utilizar la constante 1,25**

Tomado de: Federación Mundial de Hemofilia.. 2013. (23)

Según el tipo de hemorragia se recomienda alcanzar un determinado nivel de factor y la duración de la terapia de reemplazo.

Tabla 11. Recomendaciones de nivel óptimo del factor plasmático y duración de la administración

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel deseado (UI/dl)	Duración (Días)	Nivel deseado (UI/dl)	Duración (Días)
Articular	10-20 *(20 %-40 %)*	1–2 puede ser más si la respuesta es inadecuada	10-20 *(20 %-40 %)*	1–2 puede ser más si la respuesta es inadecuada
Muscular superficial/ sin compromiso neurovascular (excepto iliopsoas)	10-20 *(20 %-40 %)*	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada	10-20 *(20 %-40 %)*	2–3, a veces más si la respuesta es inadecuada

Renal		**20-40** *(40 %-80 %)*	3-5	**15-30** *(30 %-60 %)*	3-5
Laceración profunda		**20-40** *(40 %-80 %)*	5-7	**15-30** *(30 %60 %)*	5-7
Iliopsoas y muscular profundo con lesión neurovascular o considerable pérdida de sangre	inicial	**20-40** *(40 %-80 %)*		**15-30** *(30 %-60 %)*	
	mantenimiento	**10-20** *(20 %-40 %)*	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia	**10-20** *(20 %-40 %)*	3–5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
Sistema nervioso central Cabeza	inicial	**50-80** *(100 %-160 %)*	1-3	**50-80** *(100 %-160 %)*	1-3
	mantenimiento	**30-50** *(60 %-100 %)*	4-7	**30-50** *(60 %-100 %)*	4-7
		20-40 *(40 %-80 %)*	8-14	**20-40** *(40 %-80 %)*	8-14
Cuello y garganta	inicial	**30-50** *(60 %-100 %)*	1-3	**30-50** *(60%-100%)*	1-3
	mantenimiento	**10-20** *(20 %-40 %)*	4-7	**10-20** *(20%-40%)*	4-7
Gastrointestinal	inicial	**30-50** *(60 %-100 %)*	1-3	**30-50** *(60%-100%)*	1-3
	mantenimiento	**10-20** *(20 %-40 %)*	4-7	**10-20** *(20%-40%)*	4-7
Cirugía (mayor)	Preoperatorio	**60-80** *(120 %-160 %)*		**50-70** *(100%-140%)*	
	Post-operatorio	**30-40** *(60 %-80 %)*	1-3	**30-40** *(60%-80%)*	1-3
		20-30 *(40 %-60 %)*	4-6	**20-30** (40%-60%)	4-6
		10-20 *(20 %-40 %)*	7-14	**10-20** *(20%-40%)*	7-14
Cirugía (menor)	Preoperatorio	**40-80** *(80 %-160 %)*		**40-80** *(80 %-160 %)*	
	Post-operatorio	**20-50** *(40 %-100 %)*	1-5 según el tipo de procedimiento	**20-50** *(40 %-100 %)*	1-5, según el tipo de procedimiento

Modificado de: Federación Mundial de la Hemofilica; 2012. (2) **Elaboración propia.**

Otros medicamentos

¿Qué otros medicamentos existen para el tratamiento de la hemofilia?

Desmopresina

La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina que eleva los niveles plasmáticos del FVIII y del factor *von Willebrand* (FvW). (7)

Evidencia	Nivel de evidencia
El tratamiento con desmopresina es más recomendable para los pacientes con hemofilia A leve o moderada, siempre y cuando el FVIII pueda elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado. (36,37)	E: 3
El uso de la desmopresina debe sustentarse en la concentración basal de FVIII, el incremento logrado y la duración del tratamiento requerido. (7)	E: 5
Si bien el uso de desmopresina no está autorizado durante el embarazo, existe evidencia de que puede utilizarse con seguridad durante el parto y el periodo de post-parto, en un embarazo sin complicaciones adicionales. Su uso debe evitarse en casos de pre-eclampsia y eclampsia debido a que los niveles de FvW se encuentran elevados. (38,39)	E: 3
Se ha informado de casos de trombosis (incluso infarto de miocardio) tras una infusión de desmopresina. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares o con riesgo de padecerlas. (40)	E: 4

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Antes del uso terapéutico de la desmopresina, debe probarse la respuesta de cada paciente, en vista de que las diferencias entre una persona y otra son considerables. La respuesta a la desmopresina administrada por vía intranasal es más variable y, por lo mismo, menos previsible. (36,37)
R: B	Se sugiere el uso de desmopresina en el tratamiento o la prevención de hemorragias en mujeres portadoras de hemofilia. (41)
R: C	No está recomendado su uso en niños menores de 2 años por riesgo específico de convulsiones, como consecuencia de edema cerebral provocado por retención de líquidos (hiponatremia). (42,43)
Puntos de buena práctica	
✓	Debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 50 años.
✓	La desmopresina no afecta los niveles de FIX. Por lo tanto, no se recomienda para tratar la Hemofilia B.

La desmopresina puede ser administrada por vía subcutánea, infusión intravenosa o intranasal. La imposibilidad de trasmitir infecciones virales así como un costo menor, en comparación con los productos plasmáticos, constituyen las ventajas del uso de la desmopresina. (7)

Evidencia	Nivel de evidencia
Puede esperarse que una dosis única de 0,3 microgramos por kilogramo (mcg/kg) de peso corporal, administrada por vía intravenosa o subcutánea, incremente el nivel de FVIII entre tres y seis veces; la determinación de los valores de FVIII y FvW debe ser realizada luego de 4-6 horas. (36,37)	E: 4
El uso reiterado de desmopresina a intervalos cortos durante varios días puede provocar una disminución en la respuesta	E: 3

(taquifilaxis). Podrían requerirse concentrados de factor cuando sea necesario alcanzar niveles de factor más elevados durante un periodo prolontado. (44)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Para la administración intravenosa, se sugiere diluir la desmopresina en 50 – 100 ml de cloruro de sodio al 0,9 % (sin dextrosa) e infundirla lentamente (20-30 minutos). (7)

La taquifilaxia ocurre debido al agotamiento de los almacenamientos de factor preexistente, debiendo esperar en promedio de 5 días para reiniciar el uso de desmopresina en forma eficaz. (45)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se sugiere en adultos, la aplicación de una dosis única de 1,5 mg/ml de líquido para inhalación en cada fosa nasal. Para pacientes cuyo peso corporal es inferior a 40 kg, bastará con una única dosis en una fosa nasal.(46,47)
R: D	Se recomienda realizar la prueba para valorar la respuesta a la desmopresina en cada paciente. (36,48,49)

Prueba de desmopresina e interpretación de los resultados (29)**:**

1. Medir presión arterial y el pulso antes de la prueba
2. Determinar el nivel del factor VIII antes de la administración de desmopresina.
3. Administrar 0,3 mcg/kg de desmopresina disueltos en 50 o 100 de cloruro de sodio al 0,9 % (sin dextrosa) por vía intravenosa en 30-40 minutos. La misma dosis puede ser administrada por vía subcutánea.
4. Medir presión arterial y el pulso cada 15 minutos durante la infusión
5. Medir presión arterial y el pulso cada 30 minutos al finalizar la infusión hasta completar 2 horas.
6. Determinar el nivel del factor VIII, a la hora y a las 4 horas de haber administrado la desmopresina.

Interpretación de los resultados:

Para considerar que la respuesta ha sido *buena,* el nivel de los factores VIII y FvW: RCo (cofactor ristocetina) deben elevarse por lo menos tres veces sobre el nivel basal.

Para que la respuesta a la administración de desmopresina sea considerada como *sostenida,* es necesario que por lo menos el 50 % de la respuesta máxima se mantenga durante 4 horas.

Ácido tranexámico

Evidencia	Nivel de evidencia
El tratamiento habitual con ácido tranexámico por sí solo, no es útil para prevenir hemartrosis en la hemofilia. (45)	E: 4
El ácido tranexámico puede administrarse por sí solo o junto con dosis estándar de concentrados de factor de coagulación. (50)	E: 4

En contraste, las probabilidades de tromboembolismo son menores cuando el ácido tranexámico se emplea en combinación con factor VII activado recombinante (rFVIIa, por sus siglas en inglés)† a fin de mejorar la hemostasia en pacientes con inhibidores. (51)	E: 4

†Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se recomienda su uso para controlar hemorragias en la superficie de la piel y las mucosas (por ej., hemorragias orales, epistaxis, menorragia). (52–54)
R: C	Se sugiere su empleo en procedimientos odontológicos o para controlar hemorragias relacionadas con la erupción o la exfoliación dentaria. (49,53)
R: D	NO se recomienda administrar ácido tranexámico a pacientes con deficiencia de FIX tratados con concentrados de complejo de protrombina porque exacerbaría el riesgo de tromboembolismo. (55)
R: D	Si el tratamiento con ambos agentes se considera necesario, se recomienda dejar pasar por lo menos un lapso de 12 horas entre la última dosis de concentrados de complejo protrombínico activado† (CCPa) y la administración de ácido tranexámico. (55)
R: D	Puede administrarse por infusión intravenosa *lenta* (para evitar hipotensión), cada 8 horas. (7)
R: D	Aplicar ácido tranexámico en forma tópica, triturando una tableta y realizar una pasta con la cantidad suficiente de agua destilada y colocarla en una gasa o algodón formando un apósito y aplicar sobre el sitio de hemorragia. (7)
	Puntos de buena práctica
✓	La presentación parenteral puede ser utilizada de la misma manera como se describio anteriormente.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Puede iniciarse 1 día antes y mantener por 6 días luego de una extracción dental para evitar las hemorragias (el tiempo uso del ácido tranexámico es de 7 días). (7,56)
R: D	NO se recomienda su uso en cirugías torácicas ni como tratamiento de la hematuria. (7)
R: D	Si la función renal o hepática está alterada, se recomienda disminuir la dosis (7)

† Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

El tiempo de administración dependerá de la localización de la hemorragia y su gravedad; puede ser usado durante 3 a 10 días. (7)

Dosis y administración (7):

- 10mg/kg/dosis Intravenoso cada 8 horas
- 15 a 20 mg/kg/dosis cada 8 horas por vía oral

Eventos Hemorrágicos en el recién nacido

¿Cómo deben ser manejados los eventos hemorrágicos en el recién nacido?

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda monitorear la terapia de reemplazo del factor durante el período neonatal en los casos que así lo ameriten, debido a que los neonatos pueden requerir dosis más elevadas para lograr los niveles deseados del factor y además la vida media del factor puede estar acortada. (22)	1B
Si el tratamiento es urgente, previamente se tomará una muestra de sangre para la dosificación de factores de coagulación y puede administrarse plasma fresco congelado a una dosis de 15-25 ml/kg antes que el diagnóstico de hemofilia sea confirmado. (22)	1C
No se recomienda el uso de desmopresina en neonatos para el tratamiento de la hemofilia. (22)	1C
Los procedimientos orientados al tamizaje neonatal (punción de talón o venopunción) no deben omitirse, sin embargo deben ser llevados a cabo por profesionales experimentados. (22)	1C

Detección temprana y prevención de hemorragias intracraneales

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Ante la sospecha cínica de: una hemorragia intracraneal, traumatismo craneoencefálico (aún sin síntomas), cefalea, irritabilidad o cualquier cambio de conducta, se recomienda la administración del factor de coagulación de forma inmediata y no retrasar el manejo hasta obtener los resultados de los estudios de imagen. (22)	1C

¿Cuándo es necesario realizar estudios de imagen en el recién nacido con hemofilia?

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda la realización del ultrasonido craneal a todos los neonatos con hemofilia moderada y severa antes del alta hospitalaria. (22)	2C
Debido a la baja sensibilidad del ultrasonido para el diagnóstico de la hemorragia subdural, se recomienda la realización de resonancia magnética y tomografía axial computarizada en neonatos que presentan sintomatología, incluso si el ultrasonido fue normal. (22)	1C

¿Cuál es tratamiento de una persona con hemofilia cuando presenta sangrado articular?

De forma inicial, la hemartrosis se manifiesta como una rápida perdida de la amplitud de movimientos, además puede presentarse: dolor o sensación inusual en la articulación, tumefacción y calor. Entre las manifestaciones ulteriores constan hiperestesias, inflamación y dolor, el cual se exacerba con el cambio de posición y disminuye con la flexión. Con frecuencia, las personas con hemofilia pueden percibir una sensación que indica el inicio del evento hemorrágico, esta sensación es conocida como "aura" y consiste en la percepción de "cosquilleo" y/o tensión articular.

El reconocimiento del "aura" es útil para evitar el retraso de la administración del tratamiento de la hemorragia articular. (7)

Evidencia	Nivel de evidencia
Debe instruirse al paciente que una vez producido el evento hemorrágico evite movimientos, levantar pesos; se puede aplicar un vendaje compresivo y elevar la articulación afectada cuando sea posible. (57)	E: 3
Se recomienda el uso inmediato de concentrados de factor de coagulación para reemplazar el factor deficiente. (57) (ver tabla 11)	E: 3
Si la hemorragia no se detiene, es posible que sea necesario realizar una segunda infusión. En ese caso, repita la mitad de la dosis inicial en 12 horas (hemofilia A) o 24 horas (hemofilia B) y acudir a un centro especializado. (57)	E: 3
Se recomienda fisioterapia como parte activa del tratamiento de las hemorragias articulares agudas. (57–59)	E: 2

Puede resultar de utilidad la aplicación de hielo en la articulación afectada, evitando el contacto directo con la piel. El hielo puede ser aplicado durante 15-20 minutos cada 4 o 6 horas. (57)

¿Cuándo es necesario realizar una artrocentesis en pacientes con hemofilia?

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Considere realizar una artrocentesis en las siguientes situaciones (60–62): • Una articulación con hemorragia, que se siente tensa y dolorosa y que no muestra signos de mejoría pasadas las 24 horas después de un tratamiento con factor específico. • Dolor articular que no puede aliviarse. • Evidencia de compromiso neurovascular en la extremidad. • Aumento inusual en la temperatura local o sistémica y otras evidencias de infección (artritis séptica).
Puntos de buena práctica	
✓	La artrocentesis debe ser realizada por un traumatólogo/a con conocimientos en hemofilia en conjunto con un hematóloga/o.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	En caso de realizar artrocentesis se recomienda la administración previa de factores de la coagulación a una dosis de 30 a 40 UI por kilogramos de peso y mantener durante 48 a 72 horas. (60)
R: C	Si la hemorragia persiste, pese a la administración adecuada del tratamiento (reemplazo del factor); se sugiere descartar la presencia de inhibidores antes de realizar la artrocentesis. (7)
R: B	NO se recomienda proceder con la artrocentesis cuando no es posible realizar el reemplazo del factor deficiente. Ante la presencia de inhibidores, se deben utilizar otros agentes hemostáticos adecuados para el procedimiento, según sea necesario. (60)

Hemorragia muscular

¿Cuál es el manejo de la hemorragia muscular en personas con hemofilia?

Las hemorragias musculares pueden hacerse manifiestas en cualquier músculo del cuerpo, las hemorragias deben ser identificadas y tratadas de forma temprana y por el tiempo necesario, con el objeto de prevenir resangrados, contracturas y pseudotumores.

Es posible que exista una hemorragia muscular cuando el paciente presente dolor al contraer o extender el músculo, hiperestesias, dolor a la palpación, posición antiálgica entre otros. Es necesario valorar si existe compromiso neurovascular además de monitorear los niveles de hemoglobina ya que la pérdida de sangre puede ser significativa. (7)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se recomienda elevar el nivel de factor tan pronto como sea posible, idealmente cuando el paciente reconoce los primeros síntomas de incomodidad o después del traumatismo (ver tabla 11). (63–65)
R: B	En caso de compromiso neurovascular, se recomienda mantener los niveles de factor durante cinco a siete días, o más, según se manifiesten los síntomas (ver tabla 11). (63–65)
R: D	Se podrían repetir las infusiones durante dos o tres días. En caso de que la hemorragia tenga riesgo de síndrome compartimental y cuando se requiera una rehabilitación prolongada. (66,67)
R: D	Se recomienda monitorizar continuamente por si se desarrolla compromiso neurovascular; en ese caso, es posible que sea necesario realizar una fasciotomía, previa cobertura del factor deficitario. (68,69)
R: C	Se sugiere iniciar fisioterapia tan pronto el dolor ceda y esta debe desarrollarse gradualmente hasta recuperar por completo la función, fuerza y longitud del músculo. (64,70)

Se debe tener en cuenta que un resangrado puede ser producido luego de las actividades llevadas a cabo como parte de la terapia física, por tanto, es necesario una evaluación periódica por el equipo interdisciplinario. (7)

Hemorragia en el iliopsoas

Es necesaria una evaluación correcta de la hemorragia del iliopsoas debido a su forma particular de presentación. Las manifestaciones clínicas pueden incluir dolor localizado en el hipogastrio, región inguinal y lumbar. Además, es posible que el paciente refiera dolor en la articulación de la cadera a la extensión (no a la rotación) así como otros síntomas neurológicos relacionados con la compresión del nervio femoral. (7)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se sugiere elevar inmediatamente el nivel de factor de coagulación deficitario, manteniendo los niveles durante cinco a siete días o más, según lo indiquen los síntomas. (71,72)
R: C	Se sugiere confirmar el diagnóstico y monitorear la recuperación con un estudio de imagen (ultrasonografía, tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética). (71,72)
R: C	Se sugiere limitar la actividad del paciente hasta que desaparezca el dolor y mejore la extensión de la cadera. *No* se debe permitir el uso de muletas o andador ya que para esto es necesario contraer el músculo. (71,72)
R: C	Se recomienda recuperar completamente la extensión de la cadera antes de retomar todas las actividades. (71,72)
R: C	Es fundamental contar con un programa de fisioterapia cuidadosamente supervisado, para recuperar por completo la actividad y la función, evitando un resangrado. (71,72)
Punto de buena práctica	
✓	Podría considerarse hospitalizar al paciente para observarlo.

Hemorragia del Sistema Nervioso Central

¿Cuál es el manejo de la hemorragia del sistema nervioso central en personas con hemofilia?

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Cuando se sospeche o exista un traumatismo o ante los primeros síntomas neurológicos, se sugiere elevar *inmediatamente* el nivel de factor del paciente; mantenga el nivel de factor hasta obtener resultados de los exámenes de imagen. (73,74)
R: C	Se sugiere hospitalizar al paciente, realizar una tomografía o resonancia magnética del cerebro. Paralelamente deberá ser evaluado por neurología. (75,76)
R: C	De confirmarse una hemorragia, mantenga el nivel de factor adecuado durante 10 a 14 días (ver tabla 10). (73,74)
R: B	Una hemorragia intracraneal indica la necesidad de profilaxis intermitente periódica de tres a seis meses. (73,77,78)
Puntos de buena práctica	
✓	Se recomienda mantener la profilaxis cuando exista riesgo de recurrencia.

Una hemorragia alrededor de la médula espinal, podría manifestarse como un dolor súbito e intenso en la espalda. (7)

Hemorragia de cuello y/o garganta

¿Cuál es el manejo de una hemorragia de cuello y/o garganta en una persona con hemofilia?

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Ante traumatismos o síntomas importantes, eleve *inmediatamente* el nivel de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor hasta que desaparezcan los síntomas (ver tabla 10). (67,79,80)
R: C	Se sugiere la hospitalización y evaluación por un especialista (Otorrinolaringólogo o maxilofacial). (67)
	Punto de buena práctica
✓	Se recomienda evaluar la ventilación y permeabilidad de la vía aérea.

Hemorragia de gastrointestinal

¿Cuál es el manejo de una hemorragia gastrointestinal en una persona con hemofilia?

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Eleve *inmediatamente* los niveles de factor del paciente (ver tabla 10). (81,82)
R: C	Mantenga los niveles de factor hasta que se haya detenido la hemorragia y se defina la etiología (ver tabla 10). (81,82)
R: C	Se sugiere la hospitalización y evaluación por un especialista. (67)
R: D	Se deberán monitorear los niveles de hemoglobina con regularidad. Trate la anemia o choque, según sea necesario. (7)
R: D	Puede utilizarse ácido tranexámico como terapia coadyuvante para pacientes con deficiencia de FVIII y para aquellos con deficiencia de FIX que *no* están recibiendo tratamiento con concentrados de complejo de protrombina. (7)

Hemorragia abdominal

¿Cuál es el manejo de una hemorragia abdominal aguda en una persona con hemofilia?

Las manifestaciones clínicas pueden incluir dolor y distensión abdominal. Es necesario conocer que la clínica de una hemorragia abdominal puede ser confundida con cuadros infecciosos o quirúrgicos. (7)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se sugiere elevar *inmediatamente* los niveles de factor del paciente y mantener los niveles de factor (ver tabla 10), hasta que pueda definirse la etiología. (67,80)
R: C	Se sugiere la hospitalización y evaluación por un especialista. (67)

Hemorragia oftalmológica

¿Cuál es el manejo de una hemorragia oftalmológica en una persona con hemofilia?

La hemorragia oftálmica es poco habitual, su presentación está relacionada con traumatismos o infección. (7)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Eleve *inmediatamente* el nivel de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor según lo indicado (ver tabla 11). (67,80)
R: C	Se sugiere la hospitalización y evaluación por un especialista. (67)

Hemorragia renal

¿Cuál es el manejo de una hemorragia renal en una persona con hemofilia?

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	En caso de hematuria indolora, trate con reposo absoluto en cama e hidratación intensa (3 litros/m2 de superficie corporal) por vía oral durante 48 horas. (83)
R: C	*No* administre desmopresina al hidratar en forma intensiva. (83)
R: C	Si el paciente refiere dolor o presenta hematuria macroscópica persistente, se sugiere hospitalizar al paciente, elevar los niveles de factor (ver tabla 11), y monitorizar si aparecen coágulos y obstrucción urinaria. (83,84)
	Punto de buena práctica
✓	Se sugiere valoración por urología.
Fuerza de la recomendación	**Recomendación**
R: C	NO administre agentes antifibrinolíticos por el riesgo de producir obstrucción de los uréteres si el sangrado proviene de los riñones. (83)

Hemorragia oral

¿Cuál es el manejo de una hemorragia oral en una persona con hemofilia?

La hemorragia oral está relacionada con la extracción dental, trauma y gingivorragia; esta última se asocia a un inadecuado cuidado oral. (7)

Punto de buena práctica	
✓	Se sugiere valoración por el odontólogo o cirujano maxilofacial.
Fuerza de la recomendación	**Recomendación**
R: D	Una vez determinada la dimensión del sangrado se puede colocar una gasa húmeda con agentes antifibrinolíticos o agentes hemostáticos locales, manteniendo la presión por al menos 15 minutos. (7) Además puede ser necesario considerar: Suturas para cerrar la herida. Antibióticos, en particular en el caso de sangrado gingival debido a mala higiene bucal. Uso de ácido tranexámico como enjuague bucal.
R: C	NO se recomienda usar agentes antifibrinolíticos en pacientes con hemofilia que reciban CCPa. (45,85)

Epistaxis

¿Cuál es el manejo de la epistaxis en un paciente con hemofilia?

Punto de buena práctica	
✓	Se sugiere evitar que el paciente trague sangre, para esto coloque la cabeza del paciente hacia adelante, aplique presión en la parte anterior de la nariz con una gasa durante 10 a 20 minutos.
Fuerza de la recomendación	**Recomendación**
R: C	En caso de que la epistaxis sea grave o recurrente podía ser necesario emplear la terapia de reemplazo. (67,79)
R: D	Se sugiere aplicar ácido tranexámico localmente con una gasa húmeda o agentes hemostáticos locales. (7)
R: D	Si la hemorragia es persistente o recurrente, se sugiere valoración por otorrinolaringología; podría ser necesario realizar un taponamiento nasal anterior o posterior a fin de controlar la hemorragia. (7)

Hemorragia de tejidos blandos

¿Cuál es el manejo de la hemorragia de tejidos blandos en una persona con hemofilia?

Puntos de buena práctica	
✓	Se sugiere determinar la gravedad de la hemorragia y las posibles lesiones neurovasculares y musculares.
✓	Si la hemorragia es superficial se recomienda compresión local y aplicar hielo.
Fuerza de la recomendación	**Recomendación**
R: D	Se recomienda administrar el tratamiento con factor de la coagulación de forma inmediata cuando se sospeche de una hemorragia compartimental. (7)
R: D	Se recomienda monitorear los niveles de hemoglobina y los signos vitales. (7)

Laceraciones y abrasiones

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	En el caso de laceraciones profundas, se sugiere elevar el nivel de factor (ver tabla 11) y luego suturar. (68,79,80)
Punto de buena práctica	
✓	Previo al retiro de la sutura aplicar terapia de reemplazo (ver tabla 11).

Luego de producido el evento hemorrágico, las actividades del paciente deben ser retomadas paulatinamente con el objeto de disminuir el riesgo de presentar una nueva hemorragia. (7)

Principios de cuidado para las personas con hemofilia

¿Cuáles son los principios de cuidado para las personas con hemofilia?

Las personas con hemofilia pueden saber cuándo están presentando un sangrado, el paciente describe al síntoma como un hormigueo conocido como "aura". (23)

La prevención y el tratamiento de las hemorragias con el factor de coagulación específico constituyen la piedra angular del cuidado en pacientes con hemofilia. En este sentido, brindar una atención integral es imprescindible. (23)

La localización de la hemorragia en un evento agudo orienta a la administración del factor de la coagulación deficiente.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se recomienda que en una persona con hemofilia se realice un cuidado riguroso de las venas ya que éstas constituyen accesos

	vitales. (7)
R: D	Para realizar una punción venosa, se sugiere el uso de agujas tipo mariposa calibre 23 o 25 y aplicar presión en el sitio durante 3-5 minutos. (7)
R: D	Se debe evitar el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria como el ácido acetil salicílico, anti-inflamatorios no esteroidales (AINES), a excepción de ciertos inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2). (7)
R: D	Se sugiere el uso de paracetamol como analgésico. (7)
R: C	Se sugiere tratar los episodios de hemorragias agudas preferentemente, dentro de las 2 horas de haberse producido. (86)
R: C	Ante la duda, se sugiere aplicar terapia de reemplazo de acuerdo a la gravedad y localización de la hemorragia (ver tabla 10). (86)
R: C	Se recomienda monitorizar los signos vitales a todos los pacientes en quienes se sospeche o presenten hemorragia. (7)

Manejo integral

¿Qué consideraciones deben ser tomadas en cuenta para el manejo integral de una persona con hemofilia?

Evidencia	Nivel de evidencia
La atención integral fomenta la salud física, psicosocial y la calidad de vida, a la vez que disminuye la morbilidad y mortalidad. (87–89)	E: 3

El cuidado ideal de estos pacientes, especialmente de quienes presentan las manifestaciones más graves de la enfermedad, requiere más que solo el tratamiento de hemorragias agudas.

Con la finalidad de mejorar la salud y la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia se debe considerar como prioridad: la prevención de hemorragias y del daño articular, el tratamiento inmediato de las hemorragias, la atención psicosocial y el manejo de las complicaciones (daño articular o muscular, inhibidores, e infecciones transmitidas por el uso de hemoderivados). (7)

Equipo de atención integral

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere que el cuidado integral sea coordinado por un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud. (90–92)

El equipo interdisciplinario podría estar constituido por: un hematólogo/a o un médico/a con entrenamiento en trastornos de la coagulación congénitos, pediatra, un(a) enfermera(o), patóloga/o clínico, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fisiatra, traumatóloga/o, reumatóloga/o, químicas/os y bioquímicas/os farmacéuticos, trabajador(a) social y psicóloga(o) y el odontólogo, genetista, gineco obstetra, nutricionista, geriatras y médicas/os familiares.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere que los pacientes sean evaluados periódicamente (cada 6 meses o cada año, sino se requiere antes) por el equipo interdisciplinario para elaborar, revisar y ajustar los detalles del plan individual de tratamiento integral. (93,94)
R: D	La referencia a otros servicios también se podrá analizar durante estas consultas. (93,94)

Estado físico y práctica de actividades

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se recomienda fomentar la práctica de actividades físicas para promover una buena condición física y un desarrollo neuromuscular normal. (ver tabla 12). (58)
R: B	En pacientes con disfunciones músculo-esqueléticas importantes, se sugiere fomentar la realización de ejercicios con peso que promuevan el desarrollo y mantenimiento de una adecuada masa muscular y arco de movilidad articular. (95)
R: C	Las articulaciones diana pueden protegerse con sujetadores o férulas dinámicas durante la actividad, en especial ante la ausencia de cobertura con el factor de coagulación. (96,97)

Previo a la realización de cualquier actividad física, la persona con hemofilia deberá acudir a una consulta con fisiatría para determinar su condición músculo-esquelética actual. Además, el profesional informará y recomendará la realización de las actividades físicas que resultan beneficiosas, así como aquellas que podrían incurrir en riesgo de sangrado o de lesión. (7)

Tabla 12. Actividades

Actividades recomendadas	Actividades *no* recomendadas*
Caminata	Ecuavoley
Natación	Futbol
Bádminton	Básquet
Arquería	Boxeo
Ciclismo	Lucha
Remo	Motocross
Tenis de mesa	Ski
Billar	Hockey
	Rugby

* A menos que el paciente cuente con una profilaxis adecuada que le brinde protección para la práctica de tales actividades. **Modificado de:** Federación Mundial de la Hemofilica; 2012. (2)

Control del estado de salud

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se recomienda realizar controles integrales con un intervalo mínimo de 6 meses que permitan evaluar individualmente las comorbilidades y prevenir los potenciales riesgos que se pueden presentar. (94,98,99)
	Punto de buena práctica
✓	Considere la periodicidad de los controles rutinarios en función de la normativa nacional.

¿Qué medidas pueden ser consideradas en el tratamiento coadyuvante?

El tratamiento coadyuvante es de especial utilidad para el control de los eventos hemorrágicos, especialmente cuando existe una reducida disponibilidad de concentrados de los factores de coagulación ya que podrían disminuir el requerimiento de los mismos. (7)

Una vez administrado el tratamiento con el factor correspondiente (desmopresina en la hemofilia A leve), puede considerar como tratamiento coadyuvante de las hemorragias articulares o musculares el acrónimo PRHCE (7):

P: protección con inmovilización
R: reposo
H: hielo
C: compresión
E: elevación

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	La fisioterapia debe ser considerada para recuperar la funcionalidad luego de un evento hemorrágico. (7)

Tratamiento profiláctico

¿Qué consideraciones deben ser tomadas en cuenta para la administración del tratamiento profiláctico?

Pese a no revertir el daño articular en una artropatía hemofílica instaurada, la administración de tratamiento profiláctico si retrasa la progresión del daño articular. También disminuye la frecuencia de eventos hemorrágicos.

Evidencia	Nivel de evidencia
La profilaxis previene las hemorragias y el daño de las articulaciones y su objetivo está destinado a preservar las funciones músculo-esqueléticas normales. (98,100–104)	E: 2

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se sugiere, en el caso de articulaciones diana con hemorragias persistentes, considerar tratamiento con factor por un corto o mediano plazo para detener el ciclo hemorrágico, pudiéndose combinar con fisioterapia o sinoviortesis para disminuir la frecuencia de sangrados. (105,106)

Administración y plan de aplicación de dosis

A continuación se exponen los protocolos de profilaxis:

Tabla 13. Protocolos de terapia de reemplazo de factor.

Profilaxis continua **Profilaxis primaria**	Tratamiento regular y continuo* que comienza a aplicarse ante la ausencia de una enfermedad articular osteo-cartilaginosa documentada, determinada mediante un examen físico y/o estudios con imágenes, y antes de que exista evidencia clínica de una segunda hemorragia en alguna articulación grande**, a partir de los 2 años.
Profilaxis secundaria	Tratamiento regular continuo* que comienza a aplicarse después de que se han producido 2 o más hemorragias en alguna articulación grande** y antes del inicio de una enfermedad articular documentado mediante un examen físico y estudios con imágenes.
Profilaxis terciaria	Tratamiento regular continuo* que comienza a aplicarse a continuación del inicio de la enfermedad articular que se ha documentado mediante un examen físico y radiografías simples de las articulaciones afectadas.
Profilaxis intermitente ("periódica")	Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias durante periodos que no excedan 45 semanas por año.

* Continuo se define como la intención de aplicar un tratamiento durante 52 semanas por año y recibir un mínimo de infusiones con una frecuencia definida a priori durante por lo menos 45 semanas (85%) del año en consideración.
** Articulaciones grandes = tobillos, rodillas, caderas, codos y hombros.
Tomado de: Federación Mundial de Hemofilia.. 2013. (23)

Dosis y la administración de la profilaxis primaria

Tabla 14. Esquema Canadiense (esquema escalonado)

Dosis de Factor VIII**	Número de administraciones por semana
50 UI/Kg/día	una
30 UI/Kg/día	dos
25 UI/Kg/día	tres

*Esquema canadiense (esquema escalonado) (98).
** Incrementar 5 UI/Kg/día cuando se presente una hemartrosis
Tomado de: Secretaría de Salud de México. 2012. (17)

Tabla 15. Protocolo Malmö y Utrecht

Protocolo	Dosis	Frecuencia de administración HA	Frecuencia administración HB
Malmö	25 a 40 UI/kg	3 veces por semana	2 veces por semana
Utrecht	15 a 30 UI/kg	3 veces por semana	2 veces por semana

Tomado de: Federación Mundial de Hemofilia.. 2013. (23)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	La individualización del protocolo es de suma importancia; para ello se deberá tener en consideración la edad, el acceso venoso, el tipo de hemofilia, la actividad, la disponibilidad y accesibilidad a los concentrados. (7)
R: D	Se sugiere administrar la profilaxis en la mañana con la finalidad de cubrir las actividades del día. (7)
R: C	Se sugiere la administración de concentrados de factor de coagulación antes de participar en actividades con riesgo de alto de lesión.(106–108)

Terapia domiciliaria

¿Qué consideraciones deben ser tomadas en cuenta para la administración de la terapia domiciliaria?

La terapia domiciliaria está orientada a tratar los eventos hemorrágicos leves a moderados. El tratamiento domiciliario consiste en la administración de los concentrados de los factores de la coagulación por el propio paciente, sus padres o cuidadores. (109)

Para iniciar la terapia domiciliaria, es necesario capacitar previamente al paciente, sus padres o cuidadores. La capacitación no puede durar menos de tres meses y debe incluir aspectos relacionados con el diagnóstico del evento hemorrágico, tratamiento y las posibles complicaciones.

Como resultado de este periodo de formación, el paciente, sus padres o cuidadores deben estar en la capacidad de realizar la punción venosa, manejar el catéter y administrar el factor de forma adecuada, teniendo en consideración su preservación, preparación, almacenamiento así como el manejo adecuado de los desechos peligrosos. (109)

Evidencia	Nivel de evidencia
Los dispositivos médicos implantables pueden facilitar la aplicación de inyecciones y pueden ser útiles para la administración de tratamiento profiláctico en niños pequeños. (110,111)	E: 2

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se sugiere implementar la terapia domiciliaria ya que permite tener acceso de forma inmediata al factor de coagulación e iniciar un tratamiento precoz, optimizando el uso de factores de

	coagulación y disminuyendo las comorbilidades asociadas. (112,113)
R: B	Se sugiere estricta vigilancia en el tratamiento domiciliario por parte del equipo de atención integral. (112,113)
R: B	Se recomienda terapia domiciliaria solamente después de haber instruido y capacitado a los pacientes o a la persona responsable, en autoinfusión y la valoración de los eventos hemorrágicos que podrían presentarse. (112,113)
R: B	Se recomienda valorar el uso de dispositivos médicos implantables para acceso venosos considerando los riesgos (quirúrgicos, infecciosos trombóticos) frente a las ventajas de comenzar un tratamiento de profilaxis intensivo a una edad temprana. (114,115)

Puntos de buena práctica	
✓	Se sugiere indicar al paciente que, el tratamiento domiciliario *no sustituye* a los controles periódicos a los que debe ser sometido.
✓	Se sugiere retirar el catéter venoso central (CVC) tan pronto el paciente tenga acceso venoso periférico, intentando utilizar siempre la misma vena (tunelización).
✓	Es posible utilizar CVC solo para casos indispensables como para la inducción a tolerancia inmune (ITI).

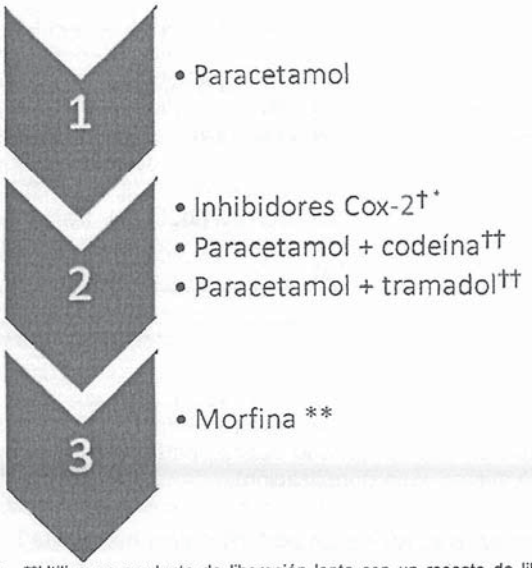
Para *conservar* de forma adecuada los factores de la coagulación, estos no deben ser expuestos a la luz y la temperatura en la cual se almacenan debe oscilar entre los 2º C y los 8º C. Una vez reconstituidos deben ser utilizados de forma inmediata aunque su estabilidad fisco-química es mantenida por un lapso de hasta 24 horas en refrigeración. (109)

Dolor

¿Cómo se debe manejar el dolor en un paciente con hemofilia?

Es imprescindible una evaluación clínica minuciosa que permita determinar la causa del dolor ya que este síntoma se presenta con frecuencia en las personas con hemofilia. (7)

Gráfico 1. Manejo escalonado del dolor en pacientes con hemofilia.



*En mayores de 14 años. **Utilice un producto de liberación lenta con un rescate de liberación rápida. Aumente el producto de liberación lenta si el de liberación rápida se utiliza más de 4 veces por día †Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud. ††Su presentación como medicamento combinado no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud. **Tomado de:** Secretaría de Salud de México. 2012. (17)

Dolor provocado por el acceso venoso

De manera general, no está indicado ningún medicamento para el manejo del dolor en adultos; sin embargo en los niños, podría ser útil la aplicación de un anestésico tópico en crema o aerosol. (7)

Dolor provocado por una hemorragia articular o muscular

Debido al dolor producido como consecuencia de la hemorragia, la prescripción del medicamento para el dolor es habitual, además se puede considerar la inmovilización hasta remisión del dolor y la aplicación de hielo local (ver gráfico 1).

Dolor post-operatorio

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	NO se recomienda la aplicación de inyecciones intramusculares. (7)
R: D	Se sugiere iniciar analgesia con morfina Intravenosa, posteriormente se puede continuar con la administración por vía oral de tramadol o paracetamol más codeína†. (7)
R: D	Se sugiere paracetamol o acetaminofén cuando el dolor ha disminuido de intensidad. (7)

†Su presentación como medicamento combinado no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Dolor provocado por artropatía hemofílica crónica

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se recomienda que el tratamiento incluya reposición de factor, fisioterapia y una correcta analgesia. (58,116)
R: D	Se recomienda utilizar inhibidores COX-2[+] como segundo paso analgésico ya que cumplen una función importante en estos casos (ver gráfico 1). (117,118)
R: B	NO se recomienda el uso de anti-inflamatorios no esteroidales que no sean COX-2[+]. (119,120)
R: D	Considere cirugía ortopédica si el dolor resulta inhabilitante. (66)

[+]Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Procedimientos en pacientes con hemofilia

¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta a la hora de realizar procedimientos quirúrgicos o invasivos en pacientes con hemofilia?

Es necesario tener en cuenta algunas consideraciones previas a la realización de procedimientos invasivos y quirúrgicos (cirugías, punción arterial, biopsias, endoscopia, etc.) en personas con hemofilia. Éstas incluyen una planificación adecuada que contemple un equipo interdisciplinario, la infusión de factor o agentes hemostáticos antes de la realización del procedimiento, la disponibilidad de una cantidad suficiente de factores de coagulación que cubra el tratamiento pre y pos quirúrgico así como un control riguroso de los inhibidores en pacientes con hemofilia. (7)

Evidencia	Nivel de evidencia
Los pacientes con hemofilia A leve, así como los pacientes que reciban la aplicación intensiva de reemplazo de factor por primera vez, tienen mayor riesgo de desarrollar inhibidores, por lo que deberían someterse a nuevas pruebas de detección entre 4 y 12 semanas después de la operación. (121)	E-4

Punto de buena práctica	
✓	Se sugiere que los procedimientos quirúrgicos realizados en pacientes con hemofilia sean llevados a cabo en establecimientos de salud con experiencia en el manejo de esta patología (ver anexo 2).

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se sugiere determinar el factor deficiente y realizar pruebas de inhibidores como parte de los exámenes prequirúrgicos y posquirúrgicos, así como realizar prueba de recuperación del factor deficiente. (121)

Cuidado dental

¿Qué aspectos del cuidado dental deben ser considerados en un paciente con hemofilia?

La higiene oral es fundamental para la prevención de gingivorragia ya que disminuye el riesgo de caries y las enfermedades periodontales.(122)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere realizar controles dentales periódicos (mínimo cada 6 meses) desde la dentición primaria. (7)
	Puntos de buena práctica
✓	Se sugiere que el cepillado dental se lleve a cabo tres veces al día utilizando para esto un cepillo de cerdas suaves e hilo dental con una técnica adecuada.
✓	Se sugiere que de forma rutinaria, los pacientes de entre 8 y 14 años se realicen un estudio radiográfico dental con el fin de determinar: el grado de evolución dentaria, mala posición, piezas supernumerarias, apiñamiento, etc., para un diagnóstico y tratamiento oportuno de ortodoncia.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Los tratamientos odontológicos pueden llevarse a cabo de manera segura con el uso de anestesia local. Las infiltraciones, las inyecciones intrapapilares e intraligamentarias suelen aplicarse con una cobertura con factor (20-40%). (53,123)
R: B	En consulta con el hematólogo, se elaborará un plan para el manejo de la hemostasia en los casos de extracciones dentales o procedimientos quirúrgicos que se lleven a cabo dentro de la cavidad bucal. (124)
R: C	Se sugiere el uso de antifibrinolíticos (ácido tranexámico) luego de los procedimientos dentales para disminuir la necesidad de recurrir a la terapia de reemplazo. (37,52)
R: D	Se sugiere que después de la exodoncia se apliquen medidas hemostáticas locales, siempre que sea posible se podrá emplear celulosa oxidada o el sellador de fibrina. (7)
R: D	Se debe informar de inmediato al hematólogo y/o al odontólogo la aparición de hemorragias prolongadas después de un procedimiento odontológico. (7)
R: D	NO se recomienda el uso de los AINES y el ácido acetil salicílico. (7)
R: D	Se sugiere la administración de paracetamol para el manejo del dolor relacionado con exodoncia. (7)
R: D	Previo a realizar un procedimiento dental, se recomienda que en pacientes con inhibidores de baja respuesta se administrar factor deficiente de coagulación en el caso de que sean de baja respuesta. (7)
R: D	En pacientes con inhibidores de alta respuesta, se recomienda utilizar baipaseantes antes de realizar un procedimiento dental. (7)

Aspectos especiales durante el tratamiento de pacientes con hemofilia

¿Cuáles son los aspectos especiales que deben ser tenidos en cuenta durante el tratamiento de un paciente con hemofilia?

Inmunizaciones

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Para la inmunización en personas con trastornos de la coagulación se sugiere que la administración sea por vía subcutánea y *no* por vía intramuscular o intradérmica. (125)
R: C	Si la aplicación intramuscular o intradérmica *es inevitable*, se sugiere la aplicación de concentrados de factor de la coagulación. (125)
	Punto de buena práctica
✓	Se sugiere seguir el esquema de vacunación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
Fuerza de la recomendación	**Recomendación**
R: C	Se sugiere la inmunización contra las hepatitis A y B en personas con coagulopatía. (126,127)

Aspectos psicológicos

	Punto de buena práctica
✓	Se debe realizar psicoeducación con el paciente y el familiar con el apoyo de un psicólogo clínico por medio de un proceso psicoterapéutico individualizado o grupal.
Fuerza de la recomendación	**Recomendación**
R: D	Explicar de forma clara y abierta a los pacientes y sus familias las implicaciones físicas, psicosociales, emocionales y económicas relacionadas con la hemofilia. (7)
	Punto de buena práctica
✓	Se recomienda enfatizar la promoción de estrategias de afrontamiento positivo en el paciente familiares y cuidadores.
✓	Estimular el fortalecimiento de valores personales y capacidades intelectuales o cognitivas.
✓	Se recomienda fortalecer los vínculos afectivos seguros (prevención de conductas sobreprotectoras en padres o cuidadores).
Fuerza de la recomendación	**Recomendación**
R: D	Se sugiere tomar en cuenta algunas consideraciones (7): • El abordaje debe ser inclusivo con padres o cuidadores y pacientes • Estimular la participación e integración familiar de los hermanos que no tienen la enfermedad. • Promover el cuidado personal vinculado con la prevención de

	síntomas de agotamiento en los padres o cuidadores del paciente con hemofilia. • Enseñar a los padres a identificar cambios conductuales y emocionales que interfieran con el desarrollo como consecuencia del diagnóstico de hemofilia en el niño. • Fomentar la participación de los pacientes en actividades productivas y recreativas familiares. • Conocer las redes de apoyo a las cuales el paciente y los familiares puedan acudir.

Sexualidad

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se recomienda mantener las relaciones de forma normal tomando en consideración lo siguiente (128): • En ocasiones, la actividad sexual podría provocar hemorragia muscular. • En personas con hemofilia, podrían existir disfunciones sexuales, que pueden incluir falta de deseo sexual o excitación (erección) o disminución de la respuesta sexual (eyaculación).
R: C	Pese a ser útilies en algunos casos, los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa inhiben levemente la agregación plaquetaria, por lo que se sugiere considerar su uso por vía oral. (128)

Personas de edad avanzada con hemofilia

Para el manejo de las comorbilidades relacionadas al manejo del adulto mayor remitirse a las Normas y Protocolos de Atención Integral de Salud de las y los Adultos Mayores, disponible en el siguiente link:http://www.salud.gob.ec/catalogo-de-normas-politicas-reglamentos-protocolos-manuales-planes-guias-y-otros-del-msp/

Osteoporosis

Evidencia	Nivel de evidencia
La densidad mineral ósea, disminuye en personas con hemofilia. (95,129)	E: 1

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se puede valorar el uso de suplementos de calcio y vitamina D, además de ser necesario el tratamiento con bifosfonatos. (130,131)
R: D	Se aconseja la valoración odontológica antes del uso de bifosfonatos. (7)

Obesidad

Evidencia	Nivel de evidencia
La obesidad y el sobrepeso pueden estar relacionados con una disminución de la amplitud del movimiento, aumento del dolor articular y mayor riesgo de producir lesiones en las articulaciones diana. (132,133)	E: 4

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere mantener la actividad física de forma regular. (7)
R: D	En caso de limitación funcional se sugiere trabajar de forma conjunta con fisioterapista y nutricionista. (7)

Hipertensión

Las personas con hemofilia tienen el doble de riesgo de presentar hipertensión arterial, lo cual está asociado con un mayor consumo de medicamentos antihipertensivos. En este sentido y considerando el riesgo de hemorragia, es necesario un control y tratamiento adecuado. (134,135)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se recomienda mantener la presión sistólica en ≤ 140 milímetros de mercurio (mmHg) y la diastólica en ≤ 90 mmHg, en pacientes sin riesgos cardiovasculares. (7)

Diabetes mellitus

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere continuar con la administración de insulina por vía subcutánea, ya que los riesgos de que presenten complicaciones hemorrágicas son mínimos. (128)

Hipercolesterolemia

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere realizar controles de colesterol total, HDL y LDL en los pacientes con hemofilia con riesgos cardiovasculares. (7)
R: D	Se sugiere iniciar tratamiento farmacológico y cuidados dietéticos en caso de dislipidemia. (7)

Enfermedades cardiovasculares

Para los casos de síndrome coronario agudo que requieran una intervención coronaria percutánea (PCI, por su sigla en inglés):

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se deberá hacer la corrección correspondiente con concentrados de factor de coagulación antes de someterse a la PCI y hasta 48 horas después de efectuada. (136–138)

Conforme se lleva a cabo la reposición del factor deficiente, los tratamientos indicados para el síndrome coronario agudo (heparina y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa), pueden ser administrados. Se espera que el valor del factor deficiente no sea menor a los 30 UI/dl. (7)
Es necesario tener en consideración que el nivel del factor no debe alcanzar valores altos, debido a que puede aumentar la probabilidad de desarrollar trombos. (7)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se recomienda, de ser técnicamente viable, utilizar como sitio de acceso, para la PCI, a la arteria radial en lugar de la femoral, a fin de minimizar las hemorragias retroperitoneales o en la ingle. (136–138)

Impacto psicosocial

El apoyo psicosocial es fundamental para las personas con hemofilia, este apoyo puede ser brindado por profesionales de la salud con entrenamiento en hemofilia. (7)

Punto de buena práctica
✓ Se debe realizar un proceso psicoterapéutico individualizado así como brindar psicoeducación al paciente y su familia.

Complicaciones

¿Qué complicaciones pueden presentar las personas con hemofilia?

Sinovitis

Evidencia	Nivel de evidencia
El objetivo del tratamiento es evitar lo más pronto posible que el antígeno produzca una reacción inflamatoria en la membrana sinovial, para de esta forma preservar la función articular. (62,139)	E: 5

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se sugiere terapia de reemplazo en profilaxis secundaria corta (6 a 8 semanas) para prevenir hemorragias recurrentes. (98,101,103,104)
R: B	Se sugiere fisioterapia inmediata en pacientes con profilaxis secundaria corta. (98,101,103,104)
R: B	La fisioterapia incluye ejercicios diarios para mejorar la fortaleza muscular y conservar el movimiento articular, complementándolos con electroterapia y kinesioterapia (reduce la inflamación secundaria). (58,70,140,141)
R: B	Se sugiere inhibidores COX-2†, en periodos cortos que pueden reducir la inflamación (ver tabla 9). (117,118)
R: D	Considerar el uso de ortesis si el dolor es incapacitante, deben conservar el movimiento articular evitando los movimientos extremos, reduciendo así la probabilidad de nuevas hemorragias. (7)

R: D	Se recomienda la ayuda con aparatos ortopédicos de apoyo que permiten que la articulación se mueva pero limitan el movimiento en los extremos del rango, donde se puede pinzar la membrana sinovial, previniendo así nuevas hemorragias. (7)

†Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Sinovectomía

Evidencia	Nivel de evidencia
La sinoviortesis radio isotópica con un emisor beta puro (fosforo-32 o ytrio-90) es muy eficaz, causa pocos efectos secundarios y puede ser de atención ambulatoria. (142,143)	E: 4
La sinoviortesis está indicada cuando existe sinovitis hemofílica crónica la cual produce hemartrosis recurrente que no responde al tratamiento hematológico. (144)	E: 4

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	En caso de sinovitis crónica con hemorragias recurrentes y frecuentes, considerar la sinovectomía, que puede ser por medio de sinoviortesis o radioisotópica y sinovectomía artroscópica o de cirugía abierta. (145,146)

Artropatía hemofílica crónica

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se sugiere el uso de analgésicos como inhibidores COX-2† en el caso de dolor relacionado con artropatía hemofílica crónica (ver gráfico 1). (117,118)
	Punto de buena práctica
✓	Se sugiere plan fisioterapéutico enfocado en preservar la fortaleza muscular y su funcionalidad.
Fuerza de la recomendación	**Recomendación**
R: B	Se sugiere un programa de profilaxis terciaria en caso de presentar hemorragias recurrentes como resultado de la fisioterapia. (58,70)
R: B	Para realizar cualquier procedimiento quirúrgico se deberá contar con recursos adecuados, incluyendo concentrados de factores de coagulación suficientes y rehabilitación post-operatoria. (57,124,147) (Ver tabla 16)

†Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Tabla 16. Clasificación de la artropatía hemofílica

Grado I	Sinovitis transitoria, recuperación total.
Grado II	Sinovitis permanente, aumento del diámetro articular, engrosamiento sinovial y disminución del arco de movimiento.
Grado III	Artropatía crónica, deformidades axiales y rotacionales, atrofia muscular.
Grado IV	Anquilosis fibrosa u ósea.

Modificado de: Ministerio de Salud. (2013) (8)

Pseudotumores

El pseudotumor hemofílico es una lesión de carácter expansivo, con el cual se debe considerar el diagnóstico diferencial con neoplasias malignas. Es una complicación seria, infrecuente, se produce en el 1 a 2 % de las personas que presentan formas graves de hemofilia tipo A y B. (148,149) Se presenta con mayor frecuencia entre los 20 y 70 años de edad. Consiste en un foco hemorrágico en el que la sangre se organiza, rodeada por una cápsula fibrosa (hematoma encapsulado y crónico), de lento crecimiento, también denominado hematoma expansivo crónico. (149) Debido a sus características, algunos autores le han asignado la denominación de quiste postraumático de tejidos blandos. (148,149)

Es una lesión que se produce en tejidos blandos con compromiso intramuscular, puede comprometer al periostio y subperiostio. (148,149) Los pseudotumores que comprometen músculos con grandes inserciones tendinosas pueden causar erosión ósea del hueso adyacente y pueden destruir los tejidos subyacentes por necrosis progresiva. (154) Los músculos y la piel pueden sufrir necrosis o complicarse con síndromes compartimentales. (149)

Los pseudotumores son generalmente asintomáticos "...y pueden pasar desapercibidos, para luego presentarse como una complicación. Debido a la compresión de las estructuras nerviosas, es posible que produzcan dolor o déficits neurológicos. Asimismo, pueden causar fracturas patológicas, generando intenso dolor, infecciones sobre añadidas o la formación de fístulas cutáneas. En raras ocasiones la hemorragia da lugar a la ruptura del pseudotumor." (149)

Las estructuras óseas comúnmente afectadas por los pseudotumores son el fémur y los huesos que conforman la pelvis, la tibia y la mano. (149)

"La localización del pseudotumor es diferente en niños y adultos: en los primeros tiende a ser distal, mientras en el adulto suele ser proximal." (149) Hay localizaciones infrecuentes, como en la calota craneana, la mandíbula y el estómago. (149)

"La Tomografía axial computarizada (TAC) y la imagen por resonancia magnética (IRM) son extremadamente útiles para determinar la extensión del pseudotumor en el hueso y los tejidos blandos adyacentes, así como también sirven para definir la relación anatómica con las estructuras neurovasculares y articulares." (149)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se recomienda un tratamiento de reemplazo de factor por seis semanas, más un control por imagen (resonancia magnética). (150,151)
R: C	Se sugiere continuar con la terapia de reemplazo del factor de coagulación si se evidencia que la lesión ha disminuido en el control por resonancia magnética. (150,152)

ECUADOR

R: C	El tratamiento sigue siendo controversial; se podría recurrir a una aspiración del pseudotumor seguida de inyecciones de goma de fibrina, embolización arterial, radioterapia o cirugía. (153,154)

Fracturas

La artropatía hemofílica conlleva el riesgo de fracturas alrededor de las articulaciones por las comorbilidades relacionadas con una movilidad limitada y lesión osteoporótica. (7)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se sugiere, ante la sospecha de fractura la administración inmediata de la terapia de reemplazo de factor para elevar el nivel a por lo menos el 50 % y mantenerlo por 3-5 días. (62,155–157)
R: C	*No* se sugiere el uso de yesos cerrados, en su lugar se prefieren los soportes o valvas. (155)
R: C	*No* se sugiere una inmovilización prolongada ya que podría limitar la amplitud de movimiento de las articulaciones adyacentes. (155,156)
R: D	Se sugiere iniciar con fisioterapia una vez que la fractura se haya estabilizado a fin de restaurar la amplitud de movimiento, la función y fuerza muscular. (7)

¿Cuáles son los principios de fisioterapia/medicina física en hemofilia?

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere la aplicación de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea para reducir el dolor articular y ganar fuerza muscular. (8)
R: D	Se sugiere la evaluación inicial del paciente por el fisiatra, quien referirá al fisioterapeuta, el cual deberá instruir a los padres con pautas de observación para la detección temprana de lesiones y ejercicios preventivos. (8)
R: D	La terapia física contribuye a evitar la progresión de las contracturas articulares, de las limitaciones para las actividades de la vida diaria y disminución de la frecuencia y severidad de hemorragias. (8)
R: D	Se recomienda incorporar al paciente a un programa de rehabilitación física adecuada a cada etapa de su lesión osteomuscular. (8)
R: D	Se sugiere realizar ejercicios ergonométricos para mejorar el tono muscular y la estabilidad articular y eventualmente disminuir las terapias de reemplazo. (8)

¿Cuáles son los principios de cirugía ortopédica en hemofilia?

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se sugiere que las cirugías ortopédicas electivas múltiples sean realizadas en forma simultánea o escalonada de modo tal de usar los concentrados de factor de manera prudente. (158)
R: B	Se sugiere emplear antifibrinolíticos y/o gomas de fibrina, esponja fibrina en forma local que es útil para controlar la pérdida de sangre, coadyuvando al proceso de coagulación en el área quirúrgica. (124,159,160)
R: B	Se sugiere una analgesia adecuada en el postoperatorio del paciente con hemofilia. (124)

Manejo de los inhibidores

¿Cuál es el manejo de los inhibidores en personas con hemofilia?

La sospecha de la presencia de inhibidores ocurre cuando no existe respuesta clínica frente la terapia de reemplazo en dosis adecuada. (8) La frecuencia de los inhibidores presentes es menor en la hemofilia B (5 %) que en la hemofilia A.

Los inhibidores son menos frecuentes en las personas con hemofilia leve o moderada (5 %-10 %) y son más frecuente en aquellas personas con hemofilia severa (20 %-30 %). (3)

La frecuencia de los eventos hemorrágicos, la localización y la gravedad no se ven alteradas por la presencia de inhibidores en el caso de que la hemofilia sea grave.

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de inhibidores son (109):

<u>No modificables</u>

- **Factores genéticos**
  - Mutaciones del gen del FVIII y FIX.
  - Polimorfismo de los genes vinculados con la respuesta inmunológica.
    - **Alelos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad**: existe un riesgo mayor ante la presencia de los alelos DQA0102, DQB0602 y DR15. La presencia de los alelos DQA0103, DR13 y DQB0603 constituye un factor protector contra el desarrollo de inhibidores.
    - **Gen TNF α:** existe un riesgo mayor en aquellos pacientes que presentan genotipo TNFα-308 A/A, a diferencia de los que presentan -308G/G y -308 G/A quienes presentan un riesgo menor de desarrollar inhibidores.
    - **Gen IL-10:** La presencia de los alelos 134bp CA y 1082 (G>A) significa un riesgo mayor.
- **Antecedentes familiares:** existe un riesgo 3 veces mayor de presentar inhibidores en personas con hemofilias en cuya familia exista el antecedente de formación de inhibidores.

<u>Modificables</u> **(Factores no genéticos)**

- **Edad de inicio:** es probable que exista un riesgo mayor si el tratamiento fue iniciado antes de los 6 meses.

- **Tratamiento intensivo en la primera exposición:** existe un riesgo 3,3 veces mayor de presentar inhibidores en personas que recibieron tratamiento para el primer episodio durante al menos 5 días.
- **Régimen de tratamiento administrado:** existe una probabilidad de riesgo mayor en pacientes que reciben tratamiento a demanda que en aquellos pacientes que reciben tratamiento profiláctico.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: A	Se recomienda realizar la confirmación y titulación de la presencia de un inhibidor en el laboratorio, utilizando, preferentemente, la prueba de Bethesda con la modificación de Nijmegen. (161,162)

Los inhibidores se clasifican según (7):

1. Título máximo: (clasificación de los Inhibidores de la Sociedad internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, por sus siglas en ingles).
   a) Inhibidor de *baja respuesta*: cuando su nivel es menor de 5 UB/ml.
   b) Inhibidor de *alta respuesta*: cuando su nivel es mayor o igual a 5 UB/ml.
   c) Negativos: cuando son iguales o menores a 0.6 UB/mL.

2. La presencia o ausencia de respuesta anamnésica tras la administración del factor, los clasifica en altos o en bajos respondedores.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere el control de inhibidores en niños (94): • una vez cada cinco días de exposición hasta los 20 días de exposición • cada 10 días de exposición entre los 21 y 50 días de exposición • al menos dos veces por año hasta los 150 días de exposición
R: B	En adultos, se sugiere el control de inhibidores con más de 150 días de exposición, cada 6 a 12 meses. (121,163–165)
R: B	Se sugiere el control de inhibidores ante la falta de respuesta a la terapia de reemplazo de factor en un paciente que anteriormente respondía. (121,163–165)
R: C	Se sugiere la medición de inhibidores en todos los pacientes que han sido tratados intensivamente durante más de cinco días, dentro de las cuatro semanas de la última infusión. (164,166)
R: B	También se deben realizar pruebas de detección de inhibidores (164,167,168): • Antes de procedimientos quirúrgicos. • Si los análisis de recuperación no muestran los resultados esperados. • Cuando la respuesta clínica al tratamiento de hemorragia es menor a la ideal en el periodo postoperatorio.

Los inhibidores pueden ser clasificados como: inhibidores permanentes y transitorios. Los inhibidores permanentes suelen ser de alta respuesta y no pueden ser erradicados a menos que se realice la inducción de la tolerancia inmune. Los inhibidores transitorios son de baja respuesta y en su determinación se encuentran valores inferiores a 5 UB. (169,170)

Una vez que los inhibidores se han desarrollado, el abordaje clínico contempla tres escenarios (170):

a) Inducción de la tolerancia inmune.
b) Tratamiento de un evento hemorrágico agudo.
c) Prevención de las hemorragias.

Inducción de la tolerancia inmune

Debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados, la información que se dispone al momento no es concluyente en cuanto a cuál de los protocolos de ITI es el mejor. Sin embargo, existe evidencia de baja calidad que sustenta la administración de altas dosis. (171)

Evidencia	Nivel de evidencia
La inducción de la tolerancia inmune (ITI) es, actualmente, la única estrategia probada para erradicar los inhibidores persistentes en los pacientes con Hemofilia A severa. La experiencia de 30 años ha demostrado tasas elevadas de éxito (60-80 %) con regímenes de dosis heterogéneas, que además han conducido a identificar ciertas características clínicas que perfilan el pronóstico de los pacientes. (172)	E: 4
Es posible erradicar los inhibidores de los pacientes con hemofilia a través de la terapia de inducción de la tolerancia inmune. (172,173)	E: 4

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere que antes de iniciar la terapia de ITI, los pacientes de alta respuesta deben evitar productos de FVIII a fin de permitir que los títulos del inhibidor disminuyan y evitar un incremento amnésico persistente. Algunos pacientes también pueden desarrollar una respuesta anamnésica a las moléculas de FVIII inactivas en CCPa† siendo la alternativa de uso el rFVIIa†. (180)
R: D	La inmunotolerancia debe continuar si existe una disminución en la cuantificación de los inhibidores. Si no hay mejoría, abandonar la terapia. (8)
R: D	Se recomienda no suspender la ITI una vez iniciada. (8)
R: D	Los concentrados de FVIII con alto contenido de FvW pueden utilizarse en el tratamiento de rescate cuando la ITI con productos purificados ha fallado. (8)
R: D	No se recomienda realizar ITI a pacientes con hemofilia B con alergia al FIX. Se debe realizar desensibilización previa para iniciar la inmunotolerancia. (8)
R: D	Se recomienda mantener la ITI mínimo 9 meses y máximo 33 meses si no existe respuesta completa. (8)
Punto de buena práctica	
✓	Se recomienda referir al alergólogo para realizar desensibilización.

†Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Los protocolos que habitualmente se usan para erradicación de inhibidores se detallan en la tabla 17.

Inhibidores.

Protocolo	Dosis (FVIII)	Profilaxis*	Inmunoadsorción	Inmunosupresión
Bonn	100-150 UI/kg/12h	SI	No	No
Holandés	250 UI/kg/12h	No	No	No
Malmö	150 UI/kg/12h	No	Si	Si

*Consiste en la administración de agentes de puente o *baipaseantes* (p, rFVIIa) en pacientes con alto riesgo de sangrado. **Tomado de**: Villar A, Alonso C, Altisent C, Ja A, Batlle J. (2010). (10)

Existen factores de buen pronóstico y de mal pronóstico que deben ser considerados al momento de iniciar la inducción a la tolerancia inmune. Los pacientes con un título <10 UB obtienen un éxito del 85 %, por lo cual tienen un buen pronóstico. Aquellos pacientes que presentan títulos históricos >200 UB tienen un mal pronóstico, por lo cual la erradicación de inhibidores resulta más compleja. (109)

Existen 3 categorías que pueden ser utilizadas para la evaluación de la ITI (8):

- **Respuesta total:** *a)* el título del inhibidor es indetectable < 0,6 UB (dentro de los primeros 3 meses de tratamiento), *b)* no existe *respuesta anamnésica*, *c)* el factor administrado tiene una vida media >6 horas y/o es recuperado en más del 66 %.
- **Respuesta parcial:** pasa de alto respondedor a bajo respondedor
- **Respuesta negativa:** debido a que la mayoría de pacientes consiguen la tolerancia transcurridos 6-12 meses y un pequeño porcentaje luego de 1-3 años, la respuesta negativa es difícil de definir.

¿Cuál es el manejo de las hemorragias en las personas con hemofilia que presentan inhibidores?

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se recomienda que el manejo de hemorragias en pacientes con inhibidores se realice en consulta con un centro de atención especializada en hemofilia. (92,164)
R: C	Se sugiere que la elección del producto para tratar la hemorragia se base en los títulos del inhibidor, registros de respuesta clínica al producto, lugar y naturaleza de la hemorragia. (163,173)

Baja respuesta

Evidencia	Nivel de evidencia
Los pacientes con *inhibidores de baja respuesta* pueden recibir tratamiento con terapia de reemplazo de factor (VIII en hemofilia A y IX en hemofilia B) en dosis mucho más elevadas (de ser posible) a fin de neutralizar el inhibidor con una actividad de factor excesiva y detener la hemorragia. (8,163,173)	E: 4

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se recomienda descartar antecedentes de urticaria y anafilaxia en personas con Hemofilia B, antes de administrar altas dosis de factor. (8,163,173) (Ver tabla 18)

Tabla 18. Cálculo de factor en personas con hemofilia que presentan inhibidores

	Tipo de hemorragia	Factor deficiente (FVIII o FIX† si no hay reacción alérgica)	CCPa† U/kg/dosis	rFVIIa† mcg/kg/dosis
Baja respuesta	Leve	Duplicar la dosis usual cada 12h–24h	-	-
	Moderado	Duplicar la dosis usual cada 12h–24h	-	-
	Grave	Duplicar la dosis usual cada 8h–12h	75 a 100 cada 12 h	90 a 120 cada 2 h–3 h inicialmente
Alta respuesta	Leve	-	76 a 100 cada 24 h	90 a 120 cada 2 h–3 h (1 a 2 dosis)
	Moderado	-	75 a 100 cada 12 h–24 h	90 a 120 cada 2 h–3 h (1 a 4 doses) o una dosis de hasta 270
	Grave	Duplicar la dosis usual cada 8 h a 12 h si el título del inhibidor es < 2,5 UB y existe buena recuperación	75 a 100 12 h	90 a 120 cada 2 h–3 h inicialmente

†Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.
Tomado de: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. (2015) (29)

Alta respuesta, título bajo

Evidencia	Nivel de evidencia
Los pacientes con antecedentes *de inhibidores de alta respuesta*, pero con títulos bajos, pueden recibir tratamiento similar al administrado en una emergencia, hasta que ocurra una respuesta anamnésica, por lo general en un lapso de tres a cinco días, que impedirá continuar el tratamiento con concentrados que solo incluyen el factor faltante. (164,171)	E: 4

Alta respuesta, títulos altos

Evidencia	Nivel de evidencia
Se ha observado que la eficacia de dos dosis de rFVIIa† y una dosis de CCPa† *(puenteo o baipaseantes)* para el tratamiento de hemorragias articulares es prácticamente equivalente. (8)	E: 4

†Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	El tratamiento de elección para los pacientes con inhibidores de alta respuesta y títulos altos es el uso de agentes baipasantes.(CCPa† o rFVIIa†) (8)
R: D	Los pacientes que no responden a CCPa† pueden responder a rFVIIa†, y viceversa o podrían requerir su uso combinado. (8)

R: D R: B	El uso de agentes de puenteo debe limitarse al especialista. (8) Se sugiere individualizar la terapia en pacientes con inhibidores ya que algunos pacientes responden de mejor manera al rFVIIa† o al CCPa (ver tabla 18). (174,175)

†Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

¿Es posible administrar profilaxis secundaria en pacientes que presentan inhibidores de alta respuesta?

Dado que los pacientes con inhibidor de alta respuesta no pueden acceder a la profilaxis primaria; la *profilaxis secundaria* con agentes baipaseantes, puede ser una intervención eficaz para prevenir la artropatía hemofílica y reducir la frecuencia de eventos hemorrágicos. (25)

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: D	Se sugiere administrar profilaxis secundaria en los casos que se muestran en la tabla 19. (25)

Tabla 19. Profilaxis secundaria en pacientes con inhibidores.

Episodio	rFVIIa†	CCPa†	Duración
Hemorragia del SNC	180-270 mcg/kg pasando un día	75-100 UI/kg pasando un día	≥ 6 meses
Hemorragia recurrente (≥ 3 episodios por mes) Hematoma muscular severo	90-270 mcg/kg pasando un día	75-100 UI/kg pasando un día	≥ 3 meses. Luego evaluar resultados para decidir interrupción o continuación del tratamiento
Rehabilitación kinésica	90-270 mcg/kg 3 veces por semana	75-100 UI/kg 3 veces por semana	Según plan de recuperación
Previo inicio ITI paciente con indicación de profilaxis)	90-270 mcg/kg pasando un día o 3 veces por semana	No aconsejado	Según episodio
Durante ITI (paciente con indicación de profilaxis)	90-270 mcg/kg pasando un día o 3 veces por semana	50-100 UI/kg pasando un día o 3 veces por semana	Según episodio

†Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.
Tomado de: Fundación de la Hemofilia. (2011) (25)

Reacciones alérgicas en paciente con Hemofilia B

Evidencia	Nivel de evidencia
Los pacientes con hemofilia B recientemente diagnosticada (con antecedentes familiares y/o defectos genéticos que los predisponen al desarrollo de inhibidores), deberán recibir atención en un centro especializado con capacidad para tratar	E: 4

reacciones alérgicas graves durante los primeros 10 a 20 tratamientos con concentrados de FIX. Pueden aparecer reacciones más adelante, pero estas podrían ser menos graves. (170,176,177)	
Hasta 50% de los pacientes con hemofilia B e inhibidores pueden presentar reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxia, debido a la administración de FIX. (7)	E: 4
Los pacientes con alergia al FIX podrían presentar síndrome nefrótico. (7)	E: 4

Pacientes que cambian a nuevos concentrados

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se sugiere realizar control de inhibidores en pacientes que cambien a un nuevo (diferente marca) concentrado de factor. (166)

Infecciones transmitidas por hemoderivados

¿Cuáles son los principios de manejo de las infecciones transmitidas por el uso de hemoderivados en pacientes con hemofilia?

Principios del manejo de infecciones por VIH en hemofilia

Evidencia	Nivel de evidencia
No existe ninguna contraindicación para el uso de antiretrovirales en el tratamiento de VIH en pacientes con hemofilia. (178–180)	E: 1

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se recomienda realizar una prueba de detección de VIH al menos una vez cada 6 a 12 meses y siempre que esté clínicamente indicado a aquellos pacientes con hemofilia que recibieron hemocomponentes o derivados plasmáticos no sometidos adecuadamente a procesos de inactivación viral. (29)
Punto de buena práctica	
✓	Refiérase a la Guía de atención integral para adultos y adolescentes con infección de VIH/SIDA del Ministerio de Salud Pública. Disponible en: http://www.salud.gob.ec/

Principios del manejo de infecciones por VHC en hemofilia

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: B	Se sugiere el control periódico por el gastroenterólogo para detectar complicaciones hepáticas. (181)

Principios del manejo de infecciones por VHB en hemofilia

Fuerza de la recomendación	Recomendación
R: C	Se recomienda realizar una prueba de detección del virus de Hepatitis B (VHB) al menos una vez cada 6 a 12 meses y siempre que esté clínicamente indicado a aquellos pacientes con hemofilia que recibieron hemocomponentes o derivados plasmáticos no sometidos adecuadamente a procesos de inactivación viral. (127)
R: C	Se recomienda que en las personas sin inmunidad al VHB, reciban la vacuna contra la hepatitis B. Luego de recibirla, se deberá controlar la seroconversión. (126,127,182)
R: C	Se recomienda que en las personas con hemofilia que no se han seroconvertido, vuelvan a vacunarse con una dosis doble de la vacuna contra la hepatitis B. (127)

Referencia y contrarreferencia

¿Qué consideraciones deben ser tomadas en cuenta para referir a los pacientes?

	Puntos de buena práctica
✓	Se recomienda referir a los establecimientos de segundo nivel y/o tercer nivel (ver anexo 2): • Pacientes que cursen con hemorragias espontáneas postraumáticas, postquirúrgicas mayores de lo esperado de acuerdo al evento causal a excepción de aquellos pacientes con enfermedades hemorrágicas adquiridas (hepatopatía, insuficiencia renal etc.) y/o que posean antecedentes familiares de hemorragias. • Paciente con diagnóstico de certeza de hemofilia y otras coagulopatías.
✓	Se recomienda referir a los pacientes con diagnóstico de certeza de hemofilia u otras coagulopatías que presenten sangrados que comprometan la vida a establecimientos de segundo y/o tercer nivel especializados en el tratamiento de hemofilia.
✓	Se recomienda referir a centros especializados en hemofilia a los pacientes que presentan inhibidores para su tratamiento.
✓	En todos los casos de referencia deberá cumplirse con la normativa del Subsistema de referencia y contrarrefencia del Ministerio de Salud Pública. Deberá adjuntarse resultados de recuento de plaquetas, tiempo de hemorragia, TTPa y TP.

14. Abreviaturas, signos y símbolos utilizados en esta GPC

%:	Porcentaje
<:	Menor que
>:	Mayor que
≤:	Menor o igual que
AINES	Antiinflamatorio no esteroidal
BH:	Biometría hemática
CCP:	Concentrado de complejo protrombínico activado
CCPa:	Concentrados de complejo protrombínico activado
COX 2	Ciclooxigenasa 2
FVIII:	Factor VIII
FIX:	Factor IX
FIXr:	Factor IX recombinante
FvW:	Factor de *von Willebrand*
GRADE:	Evaluación y desarrollo de la gradación de recomendaciones (por sus siglas en inglés)
HA:	Hemofilia A
HB:	Hemofilia B
IgG	Inmunoglobulina G
ITI:	Inducción a tolerancia inmune
mcg	microgramos
kg	kilogramo
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercurio
PCI	Intervención coronaria percutánea (*Percutaneous coronary intervention*)
RCo	Cofactor ristocetina
rFVIIa:	Factor VII activado recombinante
PICO	Persona, intervención, comparación, resultado
TH:	Tiempo de hemorragia
TP:	Tiempo de protrombina
TT:	Tiempo de trombina
TTPa:	Tiempo de tromboplastina parcial activada
UB	Unidad Bethesda
UI	Unidades internacionales
dl	decilítro
VHC:	Virus de Hepatitis C
VHB:	Virus de Hepatitis B
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana
CTP:	Componente tromboplastínico del plasma
GPC:	Guía de práctica clínica
HDL:	Lipoproteína de alta densidad
IL-10:	Interleucina 10
ISTH:	Sociedad internacional de Trombosis y Hemostasia (por sus siglas en
LDL:	Lipoproteína de baja densidad
SAI:	No clasificado en otra parte (por sus siglas en latín)
TNF:	Factor de necrosis tumoral por sus gilas en inglés
	inglés)

15. Referencias

1. The ADAPTE Manual Collaboration. The ADAPTE Process: Resource toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009.
2. Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia. Segunda. Montréal; 2012. 76 p.
3. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud. Clasificación Estadística Internacional. Whashington; 2008.
4. Castillo-González D. Hemofilia II. Aspectos moleculares y de genética poblacional. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter. 2000, Editorial Ciencias Médicas; 28(2):111–9.
5. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en Adultos. México; 2009.
6. Garcia-Chávez J, Majluf-Cruz a. Hemofilia. Gac Med Mex. 2013;149:308–21.
7. Srivastava a, Brewer a K, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas a, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1–47.
8. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y Tratamiento del PACIENTE CON HEMOFILIA E INHIBIDORES. Niños y Adultos en Segundo y Tercer Nivel de Atención. Guía de Referencia Rápida. Santiago; 2013.
9. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The Hemophilias. From Royal Genes to Gene therapy. N Engl J Med. 2001;344(23):1773–9.
10. Villar A, Alonso C, Altisent C, Ja A, Batlle J. Recomendaciones sobre Inmunotolerancia en Hemofilia. 2010;
11. García-Barrado AI. Valoración de la artropatía hemofílica y su evolución mediante escalas de radiología simple y resonancia magnética. Universidad de Zaragoza; 2014.
12. Andreoli TE, Behrman RE, Bhattacharya B, Al E, Borer WZ, Canellos GP, et al. DORLAND Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina. 30th ed. SAUNDERS, editor. Madrid: Elsevier; 2005.
13. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia [Internet]. 2008;14(2):171–232. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22131616\nhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3224412\nhttps://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/vwd.pdf\nhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18315614
14. Kasper CK. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INHIBIDORES DE LOS FACTORES VIII Y IX Discusión introductoria para médicos. Primera. Schulman S, editor. Montreal: Federación Mundial de Hemofilia; 2004. 28 p.
15. Biggs R. Thirty Years of Haemophilia Treatment in Oxford. Brit J Haemat. 1967;(13):452–63.
16. Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. Semin Hematol. 2016 Jan;53(1):10–9.
17. Secretaria de Salud de México. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia pediátrica. 2012.
18. THE ADAPTE COLLABORATION. The ADAPTE process: Resource toolkit for guideline adaptation [Internet]. Available from: http://www.g-i-n.net; 2009. Available from: http://www.g-i-n.net/
19. Ministerio de Sanidad y Consumo. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid; 2007. 146 p.
20. Brouwers M, Browman G, Burgers J. INSTRUMENTO AGREE II. Instrumento para la evaluación de Guías de práctica clínica. Heal (San Fr. 2009;56.
21. Oxford Centre for Evidence-based Medicina-Levels of Evidence (March 2009). CEBM. 2009.
22. Chalmers EA, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol. 2011 Jul;154(2):208–15.
23. Federación Mundial de Hemofilia. Actualizaciones a las Guías para el tratamiento de la hemofilia – Abril de 2013. 2013.
24. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AHJT, van Amstel HKP, van der Bom JG, van Diemen-Homan JEM, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. Blood. 2006 Jul;108(1):52–6.

25. Fundación de la Hemofilia. Guía de Tratamiento de la Hemofilia. Buenos Aires; 2011.
26. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. Semin Thromb Hemost. 2003 Feb;29(1):31–6.
27. 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 May;14(3):584–92.
28. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. Haemophilia. 2008 Jan;14(1):56–64.
29. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de hemofilia. 2da ed. Brasilia; 2015.
30. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, De Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. Haemophilia. 1999 Sep;5(5):295–300.
31. Farrugia A. GUIDE FOR THE ASSESSMENT OF CLOTTING FACTOR Second edition Prepared by Albert Farrugia , BSc , PhD. Assessment.
32. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. Clin Pharmacokinet. 2001 Jan;40(11):815–32.
33. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. 2012.
34. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. Br J Haematol. 2000 Sep;110(3):715–20.
35. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, Ravid B, Gorina E, Regan L, 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 May;15(3):676–85.
36. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. Blood. 1997 Oct;90(7):2515–21.
37. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. Haemophilia. 2005 Sep;11(5):504–9.
38. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. Blood. 2005 Apr;105(8):3382.
39. 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 Jan;18(1):25–33.
40. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. Haemophilia. 2008 Jan;14 Suppl 1:15–20.
41. Leissinger C, Becton D, Cornell C, 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 May;7(3):258–66.
42. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. J Pediatr Hematol Oncol. 2005 Jun;27(6):330–2.
43. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. Am J Hematol. 1989 Jul;31(3):199–202.
44. 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 Sep;82(1):87–93.
45. Mannucci PM. Hemostatic drugs. N Engl J Med. 1998 Jul;339(4):245–53.
46. 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 Sep;13(5):548–51.
47. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. Ann Intern Med. 1991 Apr;114(7):563–8.
48. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, Tosetto A, Santagostino E, Mannucci PM, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. J Thromb Haemost. 2009 Nov;7(11):1824–31.
49. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010 Oct;21(7):615–9.

50. Hvas A-M, Sørensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sørensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2007 Dec;5(12):2408–14.
51. Giangrande PLF, Wilde JT, Madan B, Ludlam CA, Tuddenham EGD, Goddard NJ, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. Haemophilia. 2009 Mar;15(2):501–8.
52. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. Haemophilia. 2007 Jul;13(4):443–4.
53. Frachon X, Pommereuil M, Berthier A-M, Lejeune S, Hourdin-Eude S, Quéro J, 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 Mar;99(3):270–5.
54. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, Stein SF, Heit JA, Lukes AS, 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 Apr;145(2):212–20.
55. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. Haemophilia. 2004 Sep;10 Suppl 2:10–6.
56. Brewer A, Correa ME. Directrices para el tratamiento odontológico de pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios. Fed Mund la hemofilia. 2006;(40):9.
57. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. Semin Thromb Hemost. 2005 Nov;31(5):538–43.
58. Gomis M, Querol F, Gallach JE, González LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. Haemophilia. 2009 Jan;15(1):43–54.
59. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia by Kathy Mulder. Communications.
60. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia. 2011 May;17(3):383–92.
61. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. Ann Rheum Dis. 1972 Sep;31(5):423.
62. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. Haemophilia. 2012 Jan;18(1):8–16.
63. 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 Jan;65(1):19–23.
64. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. Haemophilia. 2010 Nov;16(6):926–31.
65. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia. Clinical features and treatment. J Bone Joint Surg Br. 1987 Jan;69(1):100–2.
66. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. HSS J. 2010 Feb;6(1):37–42.
67. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. J Emerg Med. 2010 Aug;39(2):158–65.
68. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck J V, Asencio JG, Fernandez Palazzi F, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. Haemophilia. 2010 Jul;16 Suppl 5:132–5.
69. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. Semin Hematol. 2008 Apr;45(2 Suppl 1):S58–63.
70. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia--a global perspective. Haemophilia. 2010 Jul;16 Suppl 5:136–45.
71. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders--experience from one centre. Haemophilia. 2003 Nov;9(6):721–6.
72. 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 Jul;(328):19–24.
73. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. Br J Haematol. 2008 Feb;140(4):378–84.

74. 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 Jul;16(4):625–31.
75. 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 Sep;13(5):552–9.
76. 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 Sep;53(3):406–10.
77. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. Childs Nerv Syst. 2011 Nov;27(11):1963–6.
78. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. Haemophilia. 2012 Jan;18(1):39–45.
79. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. J Emerg Nurs. 1995 Dec;21(6):531–8; quiz 538–40.
80. Guthrie TH, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. Ann Emerg Med. 1980 Sep;9(9):476–9.
81. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. Haemophilia. 2010 Mar;16(2):360–2.
82. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni M V, Bontempo FA, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. Gastroenterology. 1985 Feb;88(2):515–22.
83. Quon D V, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. Haemophilia. 2010 Jul;16(4):683–5.
84. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. Eur J Haematol. 2003 Jun;70(6):410–2.
85. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. Am J Med. 1988 Dec;85(6):861–3.
86. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan A V, Kaufert JK, et al. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. Clin Lab Haematol. 1979 Jan;1(1):13–27.
87. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, et al. Modern treatment of haemophilia. Bull World Health Organ. 1995 Jan;73(5):691–701.
88. Kasper CK, Mannucci PM, Bulyzhenkov V, Brettler DB, Chuansumrit A, Heijnen L, et al. Hemophilia in the 1990s: principles of management and improved access to care. Semin Thromb Hemost. 1992 Jan;18(1):1–10.
89. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Blood. 2000 Jul;96(2):437–42.
90. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. Haemophilia. 2006 Jul;12 Suppl 3:13–21.
91. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. Haemophilia. 2004 Oct;10 Suppl 4:9–13.
92. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. Haemophilia. 2008 Mar;14(2):361–74.
93. Brown M. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding. Society. 2007;1–32.
94. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. Haemophilia. 2012 May;18(3):319–25.
95. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. Thromb Haemost. 2010 Mar;103(3):596–603.
96. 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 Apr;15(4):213–25.
97. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. Haemophilia. 2002 May;8(3):407–12.

98. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon M-C, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. J Thromb Haemost. 2006 Jun;4(6):1228–36.
99. Su Y, Wong W-Y, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. Haemophilia. 2007 Jul;13(4):387–90.
100. 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 Jun;105(4):1109–13.
101. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. Br J Haematol. 1976 May;33(1):81–90.
102. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. Blood. 2002 Apr;99(7):2337–41.
103. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007 Aug;357(6):535–44.
104. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost. 2011 Apr;9(4):700–10.
105. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, Duman Y, Balkan C, Karapinar DY, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. Haemophilia. 2008 May;14(3):518–23.
106. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. Haemophilia. 2006 Jan;12(1):82–6.
107. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. Haemophilia. 2007 Sep;13 Suppl 2:47–52.
108. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents--compliance and lifestyle issues. Haemophilia. 2009 Jan;15 Suppl 1:15–9.
109. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Secretaria General de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Calidad e Innovación, Subdirección General de Promoción de la SAlud y Epidemiología. Hemofilia. Guia terapéutica. 2012.
110. 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 Mar;14(2):260–70.
111. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. Haemophilia. 2004 Mar;10(2):134–46.
112. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. Haemophilia. 2001 Mar;7(2):198–206.
113. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon M-C, Sek J. Home management of haemophilia. Haemophilia. 2004 Mar;10(2):118–33.
114. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. Br J Haematol. 2007 Sep;138(5):580–6.
115. Ragni M V, 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 Jan;14(1):30–8.
116. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Pérez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2010 Jan;16(1):155–61.
117. 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 Sep;12(5):514–7.
118. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, Mukhopadhyay S, Giallella KM, Curtis SP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. Blood. 2006 Mar;107(5):1785–90.
119. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ. Upper gastrointestinal bleeding

in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Haemophilia. 2007 May;13(3):279–86.
120. Arachchillage DRJ, Makris M. Choosing and using non-steroidal anti-inflammatory drugs in haemophilia. Haemophilia. 2015 Nov;
121. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, Hooper C, Escobar MA, Cohen AJ, 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 Oct;8(10):2224–31.
122. Friedman M, White B, Dougall A. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. J Disab Oral Heal. 2009;10(4):151–5.
123. 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 Jan;17(1):e185–8.
124. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia. 2009 May;15(3):639–58.
125. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. Br J Haematol. 2001 Feb;112(2):264–74.
126. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. J Med Virol. 1989 Jun;28(2):96–100.
127. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain A-M, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2009 Mar;15(2):437–47.
128. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens REG. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. Haemophilia. 2009 Jul;15(4):853–63.
129. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? Haemophilia. 2007 Jan;13(1):79–84.
130. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. Transfus Apher Sci. 2008 Feb;38(1):33–40.
131. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. The Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates. 2011;(April).
132. Carpenter S, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. Blood. 2006;108(ASH Annual Meeting Abstracts 4064.).
133. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. Blood. 2004 Apr;103(7):2467–73.
134. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJHA, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. Thromb Haemost. 2011 Feb;105(2):274–8.
135. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011 Jul;22(5):402–6.
136. Schutgens REG, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. Haemophilia. 2009 Jul;15(4):952–8.
137. Mannucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. Blood. 2009 Dec;114(26):5256–63.
138. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. Semin Thromb Hemost. 2010 Feb;36(1):91–102.
139. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. Haemophilia. 2007 Nov;13 Suppl 3:26–31.
140. Watson T. Current concepts in electrotherapy. Haemophilia. 2002 May;8(3):413–8.
141. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. Haemophilia. 2004 Oct;10 Suppl 4:157–60.

142. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri MLP, Land MGP, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium^{90} citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. Haemophilia. 2011 Jan;17(1):e211–6.
143. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. Ann Rheum Dis. 1993 Jul;52(7):548–50.
144. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. Haemophilia. 2001;7(SUPPL. 2):6–10.
145. Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. Haemophilia. 2008 Jul;14 Suppl 3:177–80.
146. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. Int Orthop. 2005 Oct;29(5):296–300.
147. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, Defalque A, Lambert C, Pothen D, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. Haemophilia. 2008 Sep;14(5):989–98.
148. Stafford JM, James TT, Allen AM, Dixon LR. Hemophilic pseudotumor: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. Jan;23(4):852–6.
149. Park JS, Ryu KN. Hemophilic pseudotumor involving the musculoskeletal system: spectrum of radiologic findings. AJR Am J Roentgenol. 2004 Jul;183(1):55–61.
150. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. Haemophilia. 2009 Jan;15(1):253–60.
151. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. Haemophilia. 2002 Jan;8(1):12–6.
152. Rodriguez Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. Int Orthop. 1995 Jan;19(4):255–60.
153. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. Joint Bone Spine. 2002 Dec;69(6):556–9.
154. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. Haemophilia. 2009 Mar;15(2):448–57.
155. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. Haemophilia. 2002 Mar;8(2):104–11.
156. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A - experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. Haemophilia. 2007 Jul;13(4):391–4.
157. Mortazavi SMJ, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. Haemophilia. 2008 May;14(3):661–4.
158. Schild FJA, 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 Oct;7(10):1741–3.
159. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. Haemophilia. 1999 Nov;5(6):392–6.
160. Serban M, Poenaru D, Pop L, Ionita H, Mihailov M-D, Tepeneu N, et al. Surgery--a challenge in haemophiliacs with inhibitors. Hämostaseologie. 2009 Oct;29 Suppl 1:S39–41.
161. 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 Nov;35(8):786–93.
162. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BAP. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. Semin Thromb Hemost. 2009 Nov;35(8):752–9.
163. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewing N, Gringeri A, Négrier C, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. Haemophilia. 2011 Jan;17(1):e202–10.
164. Hay CRM, 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 Jun;133(6):591–605.
165. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao A V, 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 Feb;71(2):344–8.
166. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, Kern M, Leggo J, Stain AM, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. J Thromb Haemost. 2003 Jun;1(6):1228–36.
167. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. Haemophilia [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2016 Mar 15];16(5):747–66. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398077
168. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, Mulder K, Rivard GE, St-Louis J, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. Haemophilia. 2009 Jan;15(1):227–39.
169. DiMichele. Inhibitors in haemophilia: A primer. Haemophilia. 2000;6(SUPPL. 1):38–40.
170. Leissinger CA. Advances in the clinical management of inhibitors in hemophilia A and B. Semin Hematol. Elsevier; 2016;53(1):20–7.
171. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. Haemophilia [Internet]. 2007 May [cited 2016 Mar 15];13(3):256–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498074
172. Coppola A, Di Minno MND, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. Br J Haematol [Internet]. 2010 Sep [cited 2016 Mar 15];150(5):515–28. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573153
173. Di Michele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. J Thromb Haemost [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2016 Mar 15];9 Suppl 1(1):216–25. Available from: https://www.researchgate.net/publication/51513609_Immune_tolerance_induction_in_hemophilia_Evidence_and_the_way_forward
174. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood [Internet]. 2007 Jan 15 [cited 2016 Mar 15];109(2):546–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990605
175. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. Haemophilia [Internet]. 2006 Dec [cited 2016 Mar 15];12 Suppl 6:1–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123387
176. 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 [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Mar 15];15(5):1027–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515028
177. 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 May;17(3):494–9.
178. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. Cochrane database Syst Rev. 2010;(6):CD006517.
179. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Mar 15];(10):CD008740. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927777
180. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Mar 15];(8):CD008651. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687097
181. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. Blood [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2016 Mar 15];102(1):78–82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12649165

182. Pillay D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. Vaccine. 1994 Aug;12(11):978–83.
183. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. Med Clin. 2010;135(11):507–11.

Autoridades del Ministerio de Salud Pública

Dra. Margarita Guevara, Ministra de Salud Pública
Dra. Verónica Espinosa, Viceministra de Gobernanza de la Salud
Dra. Jakeline Calle, Subsecretaria de Gobernanza de la Salud
Dra. Martha Gordón, Directora Nacional de Normatización
Lcda. Isabel Miño, Coordinadora del Programa Nacional de Sangre

Edición General

Dirección Nacional de Normatización

Equipo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica

Dr. Carlos Carrera, hematólogo, Hospital Eugenio Espejo
Dr. Patricio Hidalgo, hematólogo, Hospital Eugenio Espejo
Dra. Julia Soria, hematóloga, Hospital Carlos Andrade Marín
Dr. Mauricio Heredia, hematólogo, Hospital Carlos Andrade Marín
Dr. Daniel Ruiz, Director Técnico de Promoción, Información y Participación Social, Instituto Nacional de Donación de Órganos y Trasplante

Equipo de revisión y validación (orden alfabético)

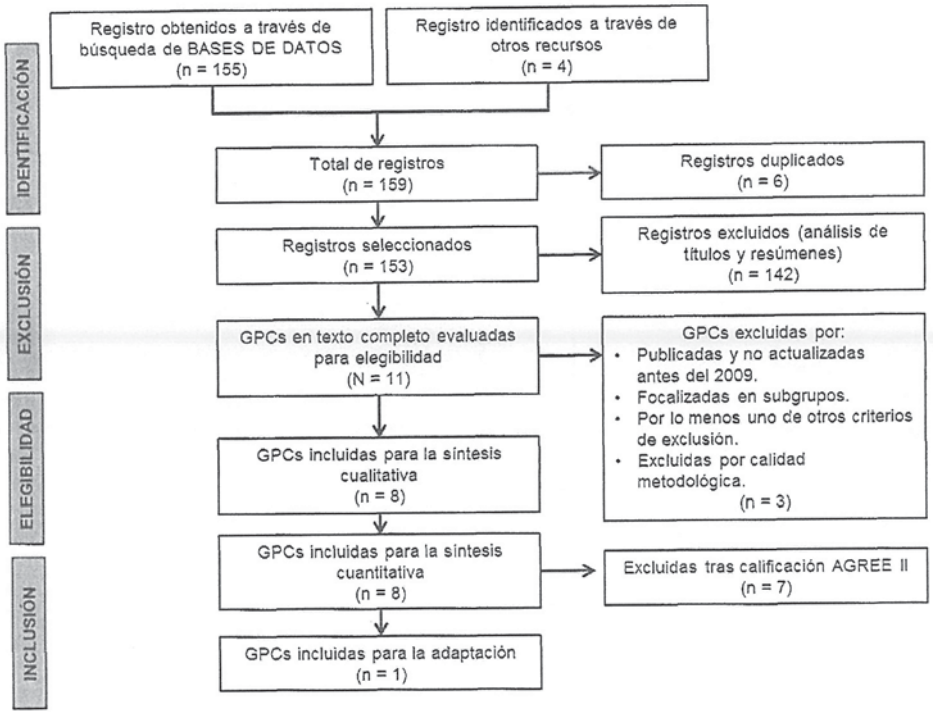
Lcdo. Víctor Aguirre, analista, Programa Nacional de Sangre, MSP
Dra. Silvia Álvarez, especialista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos
Dra. Andrea Paola Arroyo Nicolalde, médica familiar, Unidad de Salud Pisulí, Distrito 17D03
Bqf. Brenda Atti, analista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP.
Dra. Adolfina Berjes García, médica hematóloga, voluntaria, Federación Mundial de Hemofilia
Dra. Marcela Bolaños Trujillo, analista, Dirección Nacional de Hospitales, MSP
Dr. Javier Córdova, hematólogo, Presidente de la Fundación Hemofílica Ecuatoriana – FUNDHEC, Quito
Dr. Luis Cordova Velasco, médico fisiatra, Hospital General Provincial Docente de Ambato
Dr. Pablo Cotacahi, médico familiar, C.S La Tola, Distritito 17D04
Dr. José Eras, médico familiar, Unidad Operativa Centro Histórico, Distrito 17D04
Dr. Miguel Escobar, médico hematólogo, voluntario, Federación Mundial de Hemofilia y Director del Centro Internacional de Entrenamiento en Hemofilia (CIEHEMO), Houston, Texas
Dra. Delia G. Escobar, pediatra, Hospital San Vicente de Paúl, Ibarra
Dra. Yairis Fernández, especialista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP
Lcda. Paulina Jácome, licenciada de laboratorio, Hospital Eugenio Espejo, Quito
Psc. Anabelen Mateo, psicóloga clínica, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito
Dr. Andrés Paúl Molina Díaz, médico general, C.S Pomasqui, Distrito 17D03
Dr. German Mora Suarez, hematólogo, Hospital General Provincial Docente de Ambato.
Dr. Carlos Medardo Ortega Zurita, odontólogo, Hospital Vozandes, Quito
Dr. José Pérez, hematólogo, Hospital Vozandes, Quito

Lcda. Ximena Pinto, especialista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP
Dra. Ximena Raza, magíster en salud pública, Coordinadora de la DNN-MSP
Dra. Nancy Ramos, hematóloga, Fundación Hemofílica Ecuatoriana – FUNDHEC, Quito
Bqf. Patricia Rojas, analista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP
Bqf. Marcela Virgina Salazar, analista, Programa Nacional de Sangre, MSP
Dra. Carmen Simbaña, fisioterapeuta, Hospital Vozandes, Quito
Dr. Eduardo Sasintuña, ginecólogo, Hospital Eugenio Espejo, Quito
Md. Jimmy Tandazo, médico, Quito.
Md. Karina Giler, analista, Dirección Nacional de Normatización.

16. Anexos

Anexo 1. Proceso de inclusión de Guías de práctica clínica sobre Hemofilia.

Se presentan los resultados de la búsqueda sistemática de la información para obtener Guías de Práctica Clínica en base a la declaración PRISMA. (184)



Anexo 2. Establecimientos que cuentan con equipos multidisciplinarios para la atención de pacientes con hemofilia.

Zona	Ciudad	Establecimiento	Dirección	Teléfono
1	Ibarra	Hospital "San Vicente de Paúl"	Luis Vargas Torres 11-56 y Gómez Jurado	(06) 062957275 Ext: 147
3	Riobamba	Hospital General Docente Riobamba	Av. Juan Félix Proaño s/n y Chile	32628090
	Puyo	Hospital General Puyo	Calle 9 de Octubre y Ramiro Feicán	(03)2792488 (03)2792638 Ext: 126-127-128
	Ambato	Hospital Docente Ambato	Av. Unidad Nacional Pasteur	(03)2824309 (03)2421012 Ext: 212-219
4	Portoviejo	Hospital Verdi Cevallos	Calle 12 de Marzo y Rocafuerte	(05)2630766
	Chone	Hospital General de Chone	Av. Amazonas y Manuel Jesús Álvarez	(05)2695474 Emergencia
	Manta	Hospital Rodríguez Zambrano	Vía San Mateo Barrio Santa Martha	(05)2612014 Ext: 5105-5106
	Sto. Domingo de los Tsáchilas	Hospital Dr. Gustavo Domínguez	Av. Quito Km 1 y Las Delicias	(02)2750336 (02) 2750136
5	Guaranda	Hospital Alfredo Noboa Montenegro	Selva Alegre S/N y J.M. Cisneros	(03)2982840 /(03)298023C
6	Sta. Elena	Hospital Liborio Panchana Sotomayor	Av. Santa Elena 0 Y Vía a Guayaquil	(04) 2942-611
7	Cuenca	Hospital Vicente Corral Moscoso	Av. 12 de Abril y Arupos	(07)4096000 (07) 4096006 Ext: 7636-7677-7639
8	Machala	Hospital Teófilo Dávila	Machala: Boyacá y Buena Vista	(07)2963000 (07)2935 570 (07)2937 581 Ext: 7621-7628
	Loja	Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora	Loja: Av. Iberoamericana y Miguel Ignacio Monteros	(07)2570540 Ext: 7317
9	Guayaquil	Hospital Abel Gilbert Pontón	Calle 29 S/N y Oriente	(04)2597400 (04)2660351
		Dr. Francisco Ycaza Bustamante	Av. Quito 2503 entre Calicuchima y Gómez Rendón	(04)2597500 04)2597594
10	Quito	Hospital Pediátrico Baca Ortiz	Quito: Av. Colon S/N y 6 de Diciembre	(02)222900 (02)2220977
		Hospital de Especialidades Eugenio Espejo	Quito: Av. Gran Colombia S/N y Yaguachi	(02)2642092 (02)2507927 Ext: 2650-2685-2505

Anexo 3. Medicamentos avalados por esta Guía de Práctica Clínica.

Ácido Tranexámico

ATC	B02AA02
Indicación avalada en esta guía	Tratamiento y profilaxis de hemorragia asociada a hiperfibrinólisis excesiva.
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 100 mg/ml Sólido oral 250 mg y 500 mg
Dosis	- Adultos: Para el corto plazo, dosis de 1 a 1.5 gramos (o 15 a 25 mg/kg) Vía oral administrados 2 a 4 veces en el día. Alternativamente 0.5 a 1 gramo (o 10 mg/kg) Intravenoso tres veces al día. En infusión continua se puede administrar a 25 – 50/mg/día. - Niños: Dosis de 25 mg/Kg Vía oral o 10 mg/kg Intravenoso, dos o tres veces diarias.
Precauciones	- Pacientes con hematuria. - Insuficiencia renal, requiere reducción de la dosis. Pacientes con hemorragia subaracnoidea presentan mayor riesgo de complicaciones isquémicas cerebrales. - Se requiere monitoreo de estado oftalmológico y función hepática, durante el uso a largo plazo. - Los pacientes que reciben este medicamento deberán ser monitorizados en manifestaciones clínicas de formación de trombos.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento. Coagulación intravascular activa. Otras condiciones que predisponen a la formación de trombos o pacientes con historia de trombosis.
Efectos adversos	Frecuente: Trastornos gastrointestinales. Hipotensión (principalmente tras administración intravenosa rápida). Poco frecuente: Hipersensibilidad cutánea, anafilaxia. Trastornos transitorios de la visión respecto a la percepción de colores. Retinopatía y disminución de agudeza visual.
Interacciones	Aumento de los efectos adversos: - Aprotinina: posee efectos aditivos. - Complejos del factor IX: efectos aditivos. En HB, administrar con 8 horas de diferencia entre ellos. - Estrógenos (anticonceptivos y terapia de reemplazo), incrementan riesgo de eventos trombóticos. Disminución de la eficacia: - Trombolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa, reteplasa, alteplasa, tenecteplasa).
Uso en el embarazo	Categoría C. Atraviesa la placenta. Uso solamente si beneficio supera al riesgo.

Desmopresina

ATC	H01BA02
Indicación avalada en esta guía	Hemofilia A (niveles de factor VIII ≥5%).
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 15 mcg/ml Líquido para inhalación 10 mcg/0.1ml
Dosis	Adultos: Administración Intranasal:

	≤ 50 kg: 150 mcg intranasal; pre operatorio administrar 2 horas antes del procedimiento. ≥50 kg: 300 mcg intranasal; pre operatorio administrar 2 horas antes del procedimiento. Administración parenteral: Dosis usual: 0.3 mcg/ kg Intravenoso en 15-30 minutos por una vez; Preoperatorio: administrar 30 minutos antes del procedimiento en pacientes con Factor VIII >5 %. Niños: Administración Intranasal: Dosis usual: 2 mcg - 4 mcg/ kg intranasal por una vez; Pre operatorio: administrar dos horas antes del procedimiento en pacientes con Factor VIII >5 %.
Precauciones	- Pequeño efecto oxitócico en el tercer trimestre, aumento de riesgo de preeclampsia - En pacientes con hipertensión, insuficiencia coronaria, por posibles cambios en la presión sanguínea (aumento o disminución) o frecuencia cardiaca. Es necesaria la monitorización cardíaca periódica durante su administración. - Desequilibrio hidroelectrolítico y condiciones que la predispongan (fibrosis quística, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal) por riesgo de hiponatremia severa. - Pacientes con hemofilia A con niveles de factor VIII ≤ 5% o la presencia de anticuerpos anti factor VIII, pues la desmopresina puede no ser efectiva para la hemostasia. - En enfermedades agudas (infecciones sistémicas, fiebre, vómito o diarrea) puede incrementar el riesgo de hiponatremia. - Adultos mayores y pediátricos son más susceptibles a la hiponatremia o a la intoxicación por agua; restringir los fluidos durante su administración. - Riesgo de hiponatremia severa, convulsiones, puede ocurrir en administración por cualquier vía. - En pacientes con insuficiencia renal, puede incrementar el riesgo de intoxicación por el medicamento.
Contraindicaciones	Insuficiencia cardiaca, polidipsia psicógena, y polidipsia en la dependencia de alcohol, hipersensibilidad al medicamento o sus componentes. Antecedentes de hiponatremia. Insuficiencia renal moderada-severa (Clearence de creatinina ≤ 50 mil/min). Enfermedad de von Willebrand tipo B, porque puede inducir agregación plaquetaria. Niños menores de 3 meses con hemofilia A o enfermedad de von Willebrand.
Efectos adversos	Frecuentes: Epistaxis, cefalea, rinitis, incremento de la presión sanguínea, rubor facial, fatiga, alteraciones gastrointestinales, náusea. Poco frecuentes: infarto miocárdico. Síndrome de intoxicación hídrica. Trombosis. Taquicardia, palpitaciones. Hiponatremia. Raros: anafilaxia. Hiposmolaridad, convulsiones.
Uso en el embarazo	Categoría B
Interacciones	Aumento de los efectos adversos: - Dobutamina, dopamina, efedrina, pseudoefedrina, metanfetaminas, epinefrina, norepinefrina: desmopresina

	incrementa sus efectos por sinergismo farmacodinámico. - IECA, diuréticos tiazídicos, AINES, antidepresivos ISRS, antidepresivos tricíclicos, ácido valpróico: incrementan riesgo de secreción inadecuada de ADH, hiponatremia y otros efectos adversos, por efectos aditivos. Monitorizar sodio.

Factor VIII

ATC	B02BD02
Indicación avalada en esta guía	Profilaxis y tratamiento de complicaciones hemorrágicas de la Hemofilia A (Clásica), control y prevención de sangrado durante procedimientos quirúrgicos en pacientes con Hemofilia A, tratamiento de la enfermedad de von Willebrand tipo III y en quienes no respondan a desmopresina, tratamiento de la deficiencia de Factor VIII adquirido (Hemofilia adquirida).
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral 250 UI – 1500 UI
Dosis	Los esquemas para su administración dependen del origen de elaboración del Factor Antihemofílico VIII y de la severidad del sangrado. La dosis y la duración del tratamiento se ajustan de acuerdo con la condición del paciente y el objetivo a lograr.
Precauciones	- Durante la preparación del vial evite la formación de espuma. Mezclar con movimientos suaves. No agitar fuertemente el vial. Administrar antes de 3 horas de su preparación, controlar el pulso durante la administración. - Vigilar evolución de hematocrito y realizar pruebas de Coombs directo. - Se debe controlar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el Factor VIII. - Vigilar durante el tratamiento que los niveles de factor VIII sean los adecuados - Existe riesgo de transmisión de agentes infecciosos; por lo tanto los nuevos pacientes con diagnóstico de Hemofilia A deberán recibir vacunas contra hepatitis A y B. - Uso cuidadoso en pacientes con riesgo trombo-embólico.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al Factor VIII o a proteínas que pueden estar presentes en los derivados de anticuerpos monoclonales y recombinantes de productos antihemofílicos, como son las proteínas bovinas, de ratón o de hámster.
Efectos adversos	Frecuentes: Formación de anticuerpos inhibitorios. Poco frecuentes: Reacciones alérgicas o anafilaxia a las proteínas extrañas del producto, exantema cutáneo, cambios en el color de la piel de la cara, respiración rápida o irregular, edema de los párpados, anemia hemolítica, trombosis, sensación de calor comezón o inflamación en el sitio de inyección, mareo, boca seca, fatiga, rubor facial, epistaxis, cefalea, náusea, vómito y mareo. Raros: Reacciones alérgicas a la albúmina con escalofríos, fiebre, náusea, hiperfibrinogenemia, trombocitopenia con sangrado para el factor anti hemofílico de origen porcino, parestesias, prurito, hipotensión.
Interacciones	No se han reportado.

Uso en el embarazo	Categoría C

Factor IX

ATC	B02BD04
Indicación avalada en esta guía	Control y prevención del sangrado en deficiencia del factor IX (hemofilia B).
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral 250 UI-1200UI
Dosis	Los esquemas para su administración dependen de la severidad del sangrado. No existe consenso sobre las dosis óptimas para los diferentes tipos de sangrados. La dosis y la duración del tratamiento se ajustan de acuerdo con la condición del paciente.
Precauciones	- Riegos de transmisión patológica teórica al ser un producto humano derivado. - Uso cuidadoso en el período post operatorio por riesgo de trombosis - Se pega al vidrio, utilizar instrumentos de plástico para su preparación. - Se han reportado desarrollo de anticuerpos al factor IX. - Durante la preparación del vial evite la formación de espuma. Mezclar con movimientos suaves. No agitar fuertemente el vial. Administrar antes de 3 horas de su preparación. - Los nuevos pacientes con diagnóstico de HB deberán recibir vacunas contra hepatitis A y B. - Determinar concentraciones plasmáticas de factor IX.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a los componentes del medicamento. No debe ser utilizado en CID, estado hiperfibrinolíticos asociado a enfermedades hepáticas. Sensibilidad a la proteína de hámster que puede estar presente en productos recombinantes, riesgo de alergia a las proteínas presentes en los productos derivados de anticuerpos monoclonales.
Efectos adversos	Frecuente: Letargo, aumento de la presión arterial, tromboembolismo, embolismo pulmonar, infarto miocárdico, CID, sensación de frio, parestesias, vómito, dolor en el sitio de infusión. Poco Frecuente: reacción anafiláctica debido a las proteínas del producto. Respiración irregular o rápida, convulsiones, urticaria, rinitis, disgeusia, disnea, fiebre. Raros: cefalea, reacciones alérgicas a la albumina con escalofríos, fiebre y náusea.
Interacciones	Aumento de los efectos adversos: - Ácido aminocapróico o ácido tranexámico: pues aumentan el efecto del factor IX por sinergismo farmacológico. En extracciones dentales se puede usar estos agentes antifibrinolíticos como enjuague oral o difiriendo su uso 8 a 12 horas después de la inyección de factor IX, para minimizar sus complicaciones. - Antifibrinolíticos en general, aumentan el riesgo de eventos trombóticos.
Uso en el embarazo	Categoría C

Anexo 4. Dispositivos Médicos.

Lista de dispositivos médicos esenciales para el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia congénita		
Código CUDIM	**Nombre genérico**	**Especificaciones técnicas**
10-727	Aguja pericraneal, 21 G, 22G, 23 G, 25 G	Con alas, con prolongador de 30 cm mínimo atóxico y apirógeno, aguja siliconada con bisel bi angulado y trifacetado, con protección de aguja, conector Luer Lock, estéril, descartable
17-428	Apósito transparente, varias medidas	Poliuretano, semipermeable, adhesivo hipoalergénico, con papel protector, estéril, descartable
12-082	Bolsa para hielo	Empaque de caucho, boca ancha, diámetro 20-25 cm, capacidad hasta 1500 ml, reutilizable
18-331	Catéter intravenoso con/sin aletas, 20 G, 22 G, 24 G, 26 G	Teflón o poliuretano, radiopaco, con bisel biangulado y trifacetado, con mandril, cámara de flujo transparente, con dispositivo antipinchazos, libre de látex, estéril, descartable
25-799	Compresa/empaquetadura fría rellena con gel	Relleno de gel de sílice no tóxico, no contiene látex
16-579	Equipo de infusión para bomba	Polivinil, toma de aire con filtro antibacteriano, cámara cuentagotas flexible y transparente con filtro de líquido de 15 micras, tubo transparente, regulador de flujo roller, inyector lateral en Y, conector Luer Lock, libre de látex, estéril, descartable
11-859	Gasa de algodón, varias medidas	Hidrófilo de algodón al 100%, 7.5 cm x 7.5 cm, doblada en partes, radiopaca, estéril, descartable
11-882	Guantes de examinación, látex, nitrilo, talla pequeña, mediana, grande	De látex/nitrilo ambidiestro, hipoalergénico, con reborde, sin polvo absorbente, no estéril, descartable
11-883	Guantes quirúrgicos, N° 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5	De látex, superficie antideslizante, con reborde, polvo biodegradable, estéril, descartable
13-940	Jeringa, 1 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml	Polipropileno, con aguja desmontable con rosca, émbolo extremo distal de goma que no permita filtraciones, graduado cada ml, estéril, descartable
24-815	Lámina empapada en alcohol isopropílico al 70% o alcohol isoprólico + Clorhexidina al 2%	Celulosa absorbente, doblada en cuatro capas de 30 mm x 30 mm (+/- 5 mm), estéril, descartable
18-765	Set de puerto implantable, 3 Fr, 4.5 Fr, 5 Fr, 6 Fr, 7 Fr	Puerto implantable de titanio, cámara de inyección con membrana de silicona autosellante, puede resistir de 2000 a 3000 pinchazos, hipoalergénico, catéter de poliuretano con marcas radiopacas y graduado, catéter introductor, dilatador, aguja de punción, jeringa, estéril, descartable
16-791	Tapón nasal	Esponja sintética, acetato de polivinilo, poroso, estéril, descartable

25-168	Venda elástica	De hilo de algodón y fibras sintéticas, equipada con broches para su fijación, descartable
17-028	Reactivos/Kits para biometría hemática, automatizado	Incluye reactivos para: • Recuento leucocitos • Diluyente • Lisante • Controles • Entre otros reactivos.
19-692	Reactivos/Kits para determinación de tiempo de protrombina (TP)	Contiene: • Reactivo: tromboplastina de cerebro de conejo, cloruro de calcio y cloruro de sodio. • Inserto (instrucciones de uso).
19-691	Reactivos/Kits para determinación de tiempo de tromboplastina parcial (TTP)	Contiene: • Cloruro de calcio. • Reactivo: mezcla de cefalina con un activador. • Inserto (instrucciones de uso).
19-278	Reactivos/Kits para determinación de tiempo de fibrinógeno	Contiene: reactivos listos para usar.
19-277	Reactivos/Kits para determinación de factores de coagulación	Contiene: reactivos listos para usar.
19-722	Reactivos/Kits para determinación de tiempo de trombina	Contiene: reactivos listos para usar.
12-736	Agujas para extracción de sangre al vacío (toma múltiple)	Aguja de doble punta, de acero inoxidable, empaque individual plastificado, posee sello de seguridad. Estéril y descartable.
14-183	Tubos para extracción de sangre al vacío	Sellado al vacío, posee etiquetado de identificación de paciente, cierre hermético y doble tapón de seguridad. Estéril y descartable.
14-072	Torniquete	Banda elástica, medidas aproximadas 38 cm x 2.5 cm.
	Equipos biomédicos	
	Tensiómetro, fonendoscopio, monitor cardíaco, oxímetro de pulso, bomba de infusión, ecógrafo, tomógrafo, RMN	

	Nombre	Cargo	Sumilla
Aprobado	Dra. Verónica Espinosa	Viceministra de Gobernanza y Vigilancia de la Salud.	
	Dra. Jakeline Calle	Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud.	
Solicitado y aprobado	Dra. Martha Gordón,	Directora Nacional de Normatización.	
Revisado	Dra. Sonia Brazales	Directora Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos	
Elaborado	Med. David Armas	Analista de la Dirección Nacional de Normatización	

Es fiel copia del documento que consta en el Archivo de la Dirección Nacional de Secretaría General al que me remito en caso necesario. LO CERTIFICO en Quito a, 08 de noviembre de 2016.- f.) Ilegible.- Secretaría General.- Ministerio de Salud Pública.