



Instituto Guatemalteco de
Seguridad Social

Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia

Hemofilia

Elaborado por
Grupo de Especialistas en
Medicina Interna y Hematología

No. 188



**Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia
(GPC-BE) No. 188**

Hemofilia

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas
en la Evidencia

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia
(GPC-BE)

GPC-BE No. 188 Hemofilia

Edición 2026; págs. 60

IGSS, Guatemala.

Elaboración aprobada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud-IGSS

Oficio No. -- del -- de 2025

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia;

Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala

ISBN: 978-99939-56-09-9

© Derechos Reservados-IGSS-2025

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



MSc. Edson Javier Rivera Méndez
Gerente

Doctor Francisco Javier Gódinez Jerez
Subgerente de Prestaciones en Salud

Grupo de desarrollo

Dr. Andrés Miguel Leal López

Residente II subespecialidad en Hematología
Especialista en Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades
Coordinador del grupo de desarrollo de la guía

Pablo Alejandro Tijerino Cordón

Jefe de Servicio Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades

Dra. Madelaine Milagro Castellanos López

EPS-EM Jefa de Residentes Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades

Dr. Abel Estuardo Pérez Mijangos

EPS-EM Jefe de Residentes Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades

Revisor:

Dr. Daniel Rosales López

Médico especialista en Hematología
Hospital General de Enfermedades

Dra. Virginia Guerra

Médico especialista en Hematología
Hospital General de Enfermedades

Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

Dr. Rudy Manuel López y López

Jefe de Departamento Administrativo
Departamento de Medicina Preventiva

Dr. Edgar Campos Reyes

Departamento de Medicina Preventiva
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Erika López Castañeda

Departamento de Medicina Preventiva
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Ana Cristina Arévalo Díaz

Departamento de Medicina Preventiva
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Declaración de conflicto de interés

Uno de los participantes del grupo desarrollador indica que es autor de la publicación siguiente: Direct Comparison of Prophylaxis Cost in Patients with Severe Hemophilia a With and Without Inhibitors with Hemostatic Agents Versus the Use of Efficizumab in Guatemala.

Los demás participantes en el desarrollo de esta guía declaran que no tienen intereses particulares, es decir, económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

Prólogo

¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Puede resumirse como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. La práctica clínica sin la aplicación adecuada de la experiencia clínica individual carecería de la flexibilidad necesaria para adaptarse a las necesidades específicas de los pacientes, y se convertiría en un enfoque rígido y poco efectivo. La falta de actualización constante en la investigación científica comprometería la vigencia y efectividad de la práctica clínica. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible —la **evidencia**—, para aplicarla a la práctica clínica.

Por lo tanto, se puede afirmar que las **Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia** son documentos donde se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios incluyendo médicos, paramédicos, pacientes y público en general.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia** y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales (Tabla 1).

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud. Se aplica a las pruebas o estudios de investigación, como puede verse en la tabla publicada por la Universidad de Oxford (Tabla 2).

Tabla 1. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de Traumatología y Ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

Tabla 2. Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación (all or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de Traumatología y Ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

* Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

**All or none (todos o ninguno): se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

En las Guías de Práctica Clínica publicadas por el IGSS, el lector encontrará, al margen izquierdo de los contenidos, el nivel de evidencia (1a hasta 5, en números y letras minúsculas) de los resultados de los estudios que sustentan el grado de recomendación de buena práctica clínica, que se anota en el lado derecho del texto (letras A, B, C, D y √, siempre en letras mayúsculas con base en la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados. Las guías desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticos farmacológicos y otras.

Las Guías de Práctica Clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las Guías de Práctica Clínica Basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe). Este evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la idoneidad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**. Estos incluyen la credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una Guía de Práctica Clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento, dependerá de cada paciente en

concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí la importancia del propio juicio clínico.

Este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual puedan compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales —especialistas y médicos residentes— que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC-BE) que pertenece a los proyectos educativos de la Subgerencia de Prestaciones en Salud, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares publicados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

Las GPC-BE aportan información valiosa y actualizada, pero no son determinantes para la incorporación de medicamento, tratamientos o procedimientos innovadores. La solicitud de inclusión, modificación o exclusión de medicamentos al Listado Básico de Medicamentos del Instituto debe realizarse de acuerdo con la normativa institucional vigente.

El IGSS tiene el privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta guía con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta institución.

Comisión de Guías de Práctica Clínica, IGSS, Guatemala, 2025

Abreviaturas

Ac	Anticuerpo
CCPa	Concentrado de complejo protrombínico activado
DDAVP	Desmopresina
EvW	Enfermedad de Von Willebrand
FVIII	Factor VIII
HA	Hemofilia adquirida
IC	Intervalo de confianza
Ig	Inmunoglobulina
rFVIIa	Factor VII recombinante activado
TIS	Terapia inmunosupresora
TP	Tiempo de protrombina
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
UB	Unidades Bethesda

Índice

Introducción	01
Objetivos	03
Metodología	05
Contenido	09
Glosario	33
Referencias bibliográficas	35

01

Introducción

La hemofilia congénita tipo A es una enfermedad rara, interesante y, muchas veces, subdiagnosticada debido a la poca divulgación de esta enfermedad entre la población general, en los programas académicos y dentro de la comunidad médica; especialmente entre el personal médico que tiene el primer contacto con estos casos, con una huella distintiva de hemorragias musculares y articulares.

En la presente guía se responderán a preguntas que consideramos de vitales para conocer, abordar y tratar esta condición congénita. Desde su epidemiología, la diferencia con su contraparte adquirida, las características clínicas, en quiénes sospecharla (indispensable para el médico en el primer contacto) y el tratamiento.

Quedan fuera de los objetivos de la presente guía la hemofilia congénita tipo B en la población pediátrica y adulta, la hemofilia tipo A y B adquirida y otros estados “hemofílicos”.

Ciertos tratamientos novedosos, la mayoría aprobados después de 2021, no se incluirán porque no cuentan con aprobación en nuestro país del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Estos tratamientos incluyen terapias génicas con valoctocogene roxaparvovec y etranacogene dezaparvovec; concizumab y el concentrado de factor VIII recombinante de vida media extendida efanesoctocog alfa; por lo tanto, los integrantes de esta guía se reservan los comentarios en relación a su uso.

Para la presente guía se brindará una recomendación fuerte y el resto serán condicionales en función de la evidencia científica revisada. Los tratamientos abordados para las recomendaciones de esta guía son los concentrados de FVIII derivados de plasma; concentrados de FVIII recombinantes (de vida media estándar y vida media extendida);

agentes bypass como el factor VIII activado (FVIIIa) recombinante y los concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa) y una terapia de no reemplazo ya en uso en nuestra institución: emicizumab.

A la fecha no contamos con una guía institucional sobre hemofilia A congénita dirigida a la población adulta, mayor a 18 años, y mucho menos una guía a nivel de Guatemala con recomendaciones basadas en evidencia. Por lo tanto, esperamos que el lector encuentre en la presente guía el fruto de una revisión detallada sobre el tema, aunque siempre con las limitantes de no contar, para los tratamientos centrales, con estudios aleatorizados de alta calidad que evaluaran una comparación directa (head-to-head), lo que nos limitó mucho para brindar recomendaciones con evidencia fuerte.

02 Objetivos

General

Estandarizar las directrices que deben seguir los médicos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con respecto a hemofilia congénita tipo A en adultos.

Específicos

- Proveer una herramienta práctica dirigida a los médicos del instituto que permita identificar las manifestaciones clínicas, clasificación, generalidades de tratamiento, profilaxis y consideraciones especiales referente a hemofilia congénita tipo A en adultos.
- Crear la primera guía institucional basada en evidencia sobre el tratamiento de la hemofilia congénita tipo A con y sin inhibidores.

03 Metodología

Para asegurar la validez y relevancia de los hallazgos en el contexto de los temas tratados, la metodología se dividió en varios pasos clave, que se describen a continuación:

Definición de preguntas

General:

¿Qué es la hemofilia tipo A congénita?

Específicas

- ¿Cuál es la definición de la hemofilia congénita tipo A y cuál es su diferencia con la hemofilia adquirida?
- ¿Cuál es la epidemiología de la hemofilia congénita tipo A?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la hemofilia congénita tipo A?
- ¿En quiénes debemos sospechar hemofilia congénita tipo A y cuáles son los criterios diagnósticos?
- ¿Cuál es la clasificación de la hemofilia congénita tipo A?
- ¿Cuáles son las generalidades del tratamiento?
- ¿Existe evidencia a favor de la profilaxis frente al tratamiento episódico en pacientes adultos con hemofilia congénita tipo A?
- ¿Qué opciones de profilaxis existen en pacientes adultos con hemofilia congénita tipo A sin inhibidores?
- ¿Cuál es el tratamiento de los pacientes adultos con hemofilia congénita tipo A que acudirán a un procedimiento invasivo mayor?
- ¿Cuál es la profilaxis en pacientes adultos con hemofilia congénita tipo A con inhibidores?
- ¿Cuál es el tratamiento en caso de Hemorragias en pacientes adultos con hemofilia congénita tipo A?
- ¿Hay consideraciones especiales en el perioperatorio en pacientes adultos con hemofilia congénita tipo A?

Criterios de inclusión de los estudios

- Estudios con base científica confiable, en idioma español e inglés, con fechas de publicación de 1976 a 2024.
- Estudios retrospectivos, analíticos, revisión sistemática de la literatura, metaanálisis, artículos de revisión, consenso de expertos y guías de práctica clínica basada en evidencia.

Criterios de exclusión de los estudios

- Artículos y publicaciones no indexadas
- Artículos sobre hemofilia tipo A heredada
- Artículos sobre hemofilia tipo B congénita y heredada

Proceso de cribado

Durante esta etapa se seleccionaron solo los estudios más relevantes y de alta calidad para ser incluidos en la revisión final. Se realizó en dos etapas: una revisión inicial de los títulos y resúmenes para identificar estudios potencialmente relevantes, seguida de una revisión completa del texto para evaluar si cumplía con los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se diseñó considerando los siguientes aspectos:

Consultas electrónicas a las siguientes referencias: Google académico, www.pubmed.com, www.bjm.com, www.cochrane.org, www.clinicalevidence.com, www.hinary.org.

Otras fuentes bibliográficas: revistas internacionales, libros de texto, Guías de Práctica Clínica, entre otras.

Palabras clave: Type A Congenital Hemophilia in Adults, Adult hemophilia treatment, Complications of hemophilia in adults, Quality of life in adult hemophilia patients, Prophylactic treatment in adult congenital hemophilia, Bleeding disorders in adulthood.

Población diana: pacientes mayores de 18 años derechohabientes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), que asisten a seguimiento por hemofilia congénita tipo A y/o pacientes con hemofilia congénita tipo A mayores de 18 años de reciente diagnóstico.

Usuarios de la guía: Servicio de Hematología del Departamento de Medicina Interna, Departamento de Gineco-Obstetricia, Departamento de Traumatología, Departamento de Traumatología, Departamento de Cirugía.

Implicaciones para la práctica:

- Mejorar las pautas para el diagnóstico de hemofilia congénita tipo A.
- Actualización sobre el tratamiento de hemofilia congénita tipo A, basado en la evidencia científica disponible.
- Implementar recomendaciones en preoperatorios.

Limitaciones en la revisión de la literatura

- Tiempo para reuniones del grupo por actividades laborales.
- Estudios basados en evidencia en población guatemalteca.
- Estudios que comparen una a una las moléculas recomendadas en esta guía.

Fecha de revisión y año de publicación de esta guía

Revisión 2024- 2025

Publicación 2026

04

Contenido

Definición

Desde un punto de vista fisiopatológico, la hemofilia es todo estado heredado o adquirido, primario o secundario, que nos predispone al sangrado; no obstante, para fines de esta guía, al referirnos “al paciente hemofílico”, nos referiremos a aquel paciente con hemofilia tipo A congénita en adultos.

Esta condición médica es una enfermedad congénita (heredada), ligada al cromosoma X (lo que explica su alta tasa de incidencia y prevalencia en pacientes de sexo masculino), que predispone al sangrado, y que resulta de la deficiencia funcional parcial o completa del factor VIII debido a mutaciones en el gen que produce el factor VIII de la coagulación. A diferencia de la forma adquirida, la hemofilia A congénita está presente desde el nacimiento y se asocia en la mayoría de casos a variantes patogénicas en los genes que codifican al factor VIII.

¿Cuáles son las principales diferencias con la hemofilia adquirida?

Tabla 3. Diferencias importantes entre hemofilia congénita y adquirida.

Hemofilia congénita	Hemofilia adquirida
Inicia habitualmente en la infancia	Principalmente en adultos mayores No tiene un patrón hereditario
Patrón de herencia ligado al cromosoma X	Relación 1:1 hombres: mujeres
La mayoría son varones	Hemartrosis raras
Hemartrosis común	Auto-anticuerpos con cinética tipo II
Alo-anticuerpos con cinética tipo I	
Correlación entre la concentración de FVIII:C y la gravedad de la hemorragia	Sin correlación entre la concentración de FVIII:C y la gravedad de la hemorragia
Sin impacto inmediato en la mortalidad	Mortalidad elevada

El presente cuadro, adaptado de Weibert K. (2) ejemplifica las principales diferencias entre la hemofilia adquirida y la heredada, lo que podría ser de utilidad de primera mano, en el abordaje diagnóstico.

Epidemiología del problema

A nivel global, la hemofilia A congénita se presenta en aproximadamente 24.6 casos por cada 100,000 nacimientos masculinos. Es más común que la hemofilia B congénita, y representa entre el 80% a 85% de todos los casos de hemofilia(1) . Se desconoce la incidencia al nacer en la población femenina, así como su prevalencia a nivel global dados los pocos casos que se conocen, tendencia muy bien explicada al encontrarse el gen que codifica al factor VIII en el cromosoma X.

En el contexto guatemalteco, aunque no existen estudios epidemiológicos que contesten esta pregunta, los cálculos aproximados sugieren que podrían existir entre 400 a 800 personas afectadas por esta condición en el país. Los casos más severos, donde los niveles de factor VIII son inferiores al 1%, constituyen poco más de la mitad de los diagnósticos confirmados.

Manifestaciones clínicas

La huella distintiva de la hemofilia A congénita es el sangrado, mismo que depende principalmente de las concentraciones de factor VIII en la sangre, del tipo y gravedad de la lesión que llevó al sangrado y del procedimiento quirúrgico efectuado o por efectuar.

La hemorragia puede ser en distintas áreas, principalmente en las articulaciones (hemartrosis) y músculos. Las articulaciones afectadas más frecuentemente son tobillos, rodillas y codos.

La presencia de un sangrado espontáneo o posterior a un trauma o cirugía en otra área u órgano distinto a los músculos y articulaciones no excluye que un paciente pueda padecer de esta enfermedad.

Tabla 4. Frecuencia de hemorragias en diferentes sitios

Sitio de la hemorragia	Frecuencia aproximada
Articulaciones: Más comunes: tobillos, rodillas, codos Menos comunes: hombros, muñecas, cadera	70-80%
Músculos	10-20%
Otros sitios	5-10%
Sistema nervioso central	Menos de 5%

Nota: tomado de (25)

Diagnóstico

Lastimosamente, al ser la hemofilia A congénita una enfermedad rara, existe muy poco conocimiento tanto en la población general como, lo que es peor, en el personal de salud. Esto provoca que no se piense en ella y es hasta después de múltiples hemorragias o un sangrado que amenaza la vida que se interconsulta a servicios como Medicina Interna o Hematología para iniciar su abordaje, diagnóstico y tratamiento.

Como se indicó, la huella distintiva de la hemofilia A congénita es el sangrado, y de mayor sospecha cuando este es en músculos o articulaciones, dado que son las 2 regiones en donde mayormente se presenta este.

Ante cualquier sangrado, especialmente en infantes y niños, espontáneo o secundario a un trauma, que sea prolongado, es importante iniciar la sospecha diagnóstica midiendo el tiempo de tromboplastina parcial activado o TTPa (reportado como TPT por algunos laboratorios). Es un estudio de laboratorio de fácil acceso en la mayoría de regiones o unidades de nuestro país, ya que el alargamiento aislado y muy prolongado es la característica fundamental en los estudios de laboratorios. Las demás

pruebas que suelen reportarse juntas como el tiempo de protrombina (TP), fibrinógeno o incluso el recuento plaquetario están normales en la mayoría de los casos. Solo en casos en donde el paciente está entrando en una etapa más grave de la enfermedad, es cuando estas últimas pruebas de laboratorio pueden verse afectadas.

En la tabla 5 podemos encontrar distintas combinaciones de las pruebas de tiempos de coagulación y plaquetas que nos pueden ayudar a la sospecha diagnóstica.

Tabla 5. Algoritmo bioquímico esperado según condición médica
Nota: tomado de (25)

Diagnóstico posible	TP	TTPA	Plaquetas
Buscar otra causa de sangrado	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A o B	Normal	Prolongada	Normal
EVW	Normal	Normal o prolongada	Normal o reducido
Defecto plaquetario	Normal	Normal	Normal o reducido

En caso de encontrarse un TTPa prolongado, y que no haya otra causa más probable de esta prolongación, es de vital importancia conocer si existe una corrección de la prolongación del TTPa al aplicar un suero de donante control sin la enfermedad. De corregirse, podríamos encontrarnos ante un caso de hemofilia.

Lo que habría que responder después sería si se trata de un caso congénito o adquirido, así como si se trata de una hemofilia A o hemofilia

B, o más raro aún, hemofilia C (déficit congénito del factor XI). Lo que competiría a realizar en un tercer nivel de atención de encontrarse el paciente en condiciones para su traslado.

La continuación del algoritmo diagnóstico continuaría con la medición de los niveles de factor VIII y en análisis de los antecedentes heredofamiliares para determinar el tipo de hemofilia.

Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares: se aconseja obtener sangre del cordón umbilical (se debe colocar en un tubo con citrato, centrifugar y separar el plasma) y realizar niveles de FVIII/FIX en caso de neonatos masculinos de madres portadoras o con posibilidad.

Diagnóstico molecular: constituye el método para identificar la mutación responsable de la hemofilia; se considera el método recomendado para detección de portadoras. (No disponible en el Instituto)

Diagnóstico prenatal: es posible realizar un diagnóstico prenatal por medio del estudio genético de una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 11 de gestación o de amniocentesis. (No disponible en el Instituto)

Aspectos técnicos importantes previo a la toma de la muestra para la medición del factor VIII

- No es necesario el ayuno para la recolección de sangre.
- Los niveles de factor VIII (FVIII) y de factor Von Willebrand (FVW) podrían elevarse temporalmente debido al ejercicio vigoroso, al estrés, o a la inflamación. Los niveles de FVIII/FVW pueden aumentar durante el embarazo.

Clasificación

Al establecer el diagnóstico de hemofilia A congénita en el paciente adulto es importante clasificar la severidad de la enfermedad. Esta clasificación es importante tanto para el diagnóstico como en el seguimiento de un paciente ya tratado con agentes hemostáticos, así como previo y posterior a un procedimiento quirúrgico, ya que de ello depende prioritariamente la dosis a utilizar.

Esta se categoriza según el nivel basal de factor VIII en plasma. Se incluyen tres grados principales: severa, moderada y leve. La forma leve es aquella con niveles de factor VIII en plasma de 5 a 40 unidades internacionales (IU/dl) o 5-40% de actividad; moderada entre 1-5 UI/dl o 1-5% y severa < 1 UI/dl o $< 1\%$ de actividad.

Existe incluso una subclasificación del grado severo adoptado por una guía internacional (3) en el que subdividen severo < 1 UI/dl y moderadamente severo < 2 UI/dl.

Esta clasificación orienta el manejo terapéutico, desde profilaxis regular en casos graves hasta tratamiento a demanda en formas leves. En la tabla 4 podemos observar la clasificación y el riesgo de sangrado de acuerdo al nivel de factor VIII.

Tabla 6. Clasificación de la hemofilia A congénita en adultos de acuerdo al nivel de factor VIII y su riesgo de sangrado

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

Nota: tomado de (25) y (26)

Tratamiento

Como se mencionó en la introducción, ciertos tratamientos novedosos, la mayoría aprobados después de 2021, no se incluirán porque no cuentan con aprobación en nuestro país del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Estos incluyen terapias génicas con valoctocogene roxaparvovec y etranacogene dexparvovec; concizumab y el concentrado de factor VIII recombinante de vida media extendida: efanesoctocog alfa; por lo tanto, los integrantes de esta guía se reservan los comentarios en relación a su uso.

Esta guía se enfocará en el tratamiento de los pacientes adultos con hemofilia A congénita e incluirá los siguientes tratamientos en las discusiones de recomendación basada en evidencia:

- Concentrados de FVIII derivados de plasma
- Concentrados de FVIII recombinantes de vida media estándar y vida media extendida
- Agentes bypass como el factor VIII activado (FVIIIa) recombinante y los concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa)
- Terapia de no reemplazo con emicizumab

Las recomendaciones en esta guía también aplican a mujeres que poseen niveles bajos en plasma de factor VIII y una propensión al sangrado (mal llamadas portadoras).

Generalidades

En estos pacientes, por las bases fisiopatológicas propias de la enfermedad, la transfusión de hemocomponentes como concentrados eritrocitarios, concentrados plaquetarios o aféresis para detener la hemorragia, no brindarán ningún control.

Existen diversas estrategias para mitigar el sangrado de nuestros pacientes adultos con hemofilia A congénita. Esto puede lograrse con el reemplazo episódico (a demanda) o profiláctico (preferible) con concentrados del factor coagulante. Estos concentrados pueden ser derivados del plasma (si se obtuvieron de plasma humano) o recombinantes (si se manufacturaron utilizando cultivos de células mamíferas). Los productos recombinantes incluyen concentrados recombinantes de vida media estándar y de vida media extendidas.

Tratamiento episódico (a demanda) frente a profilaxis en pacientes con hemofilia A congénita sin inhibidores

1a

En pacientes adultos con hemofilia A congénita severa sin inhibidores, con episodios de sangrado se recomienda la profilaxis frente al tratamiento a demanda.

Esta recomendación puede aplicar en pacientes con fenotipo sangrante severo, incluso aunque tengan niveles de factor VIII en plasma mayores a 1 UI/dl (1%)

La primera evidencia sobre la profilaxis de la hemofilia procedió de estudios observacionales (en hemofilia A y B) que mostraron una menor frecuencia de eventos hemorrágicos cuando los niveles de factores de coagulación se mantuvieron por encima de 1 UI/dl en plasma (4). Esto se confirmó en 2007 con el ensayo Joint Outcome Study (5), que mostró una mayor eficacia de la profilaxis frente al tratamiento episódico en la prevención del daño articular y una menor frecuencia de sangrado articular en niños con hemofilia A severa. Desde entonces, la profilaxis de la hemofilia con concentrados de factores de coagulación ha sido la base del tratamiento para la hemofilia severa, recomendación de larga data brindada tanto por la Organización Mundial de la Salud (6) y la Federación Mundial de Hemofilia (6).

En 2013, el estudio SPINART (7) confirmó los beneficios de la profilaxis en la reducción del sangrado, en comparación con el tratamiento episódico, para adultos y adolescentes con hemofilia A grave. Es importante aclarar que el tratamiento utilizado fue la fórmula de sucrosa de FVIII recombinante.

Posteriormente, un metaanálisis del SPINART y otros 2 ensayos clínicos aleatorizados (8)(9), incluyendo el estudio LEOPOLD II (8), mostró que la profilaxis ofrece una larga reducción en el riesgo de sangrado: 31 menos eventos de sangrado por año (95%, CI, 12-50 menos) y 22

menos eventos de sangrado articular por año (95%, CI 3-40 menos) frente al tratamiento episódico (según demanda). Los eventos adversos fueron infrecuentes y solo se observó el desarrollo de inhibidores en 1 de los ensayos (8) donde 2 pacientes de 32 previamente no tratados los desarrollaron en el brazo de profilaxis. En los otros 2 ensayos (7) (9), los pacientes tuvieron más de 150 días de exposición al FVIII y no se observó el desarrollo de inhibidores.

Esto también corrobora los resultados de una revisión sistemática reciente que concluyó que la profilaxis, en comparación con el tratamiento episódico, puede reducir la frecuencia de sangrado en personas con hemofilia previamente tratadas (10), lo que nos llevó a elevar la recomendación a 1A.

Esta recomendación aplica a pacientes adultos no tratados como a previamente tratados con hemofilia A severa, dado que es la población que se incluyó en los estudios evaluados.

Las dosis profilácticas de factor VIII y la frecuencia de su infusión varían de acuerdo con el ensayo guía, y es de 25 UI/kg de peso corporal cada día (8) a 20-30 UI/kg 2 veces por semanas o 30 a 40 UI/kg 3 veces por semanas (7). Todos los regímenes demostraron una larga reducción en la tasa analizada de sangrado, tanto en adultos como en adolescentes en comparación con el tratamiento a demanda.

Profilaxis en pacientes adultos con hemofilia A congénita sin inhibidores

Investigaciones en Centroamérica indican que el 70% de los casos graves desarrollan daño articular permanente antes de llegar a la tercera década de vida, consecuencia directa de la falta de tratamiento preventivo continuo.

En contraste con países con sistemas de salud más robustos, donde la mayoría de pacientes graves reciben profilaxis, en Guatemala apenas 2-3 de cada 10 afectados tienen acceso a este tipo de manejo.

Este grupo reconoce que la atención en el paciente adulto con hemofilia A congénita es costosa, debido principalmente al gasto en terapia de reemplazo de factor, que representa aproximadamente el 80 % de los costos generales de la atención de la hemofilia (11). Por lo tanto, es posible que los países de ingresos bajos y medios no puedan costear la profilaxis estándar para las personas con hemofilia (3). Esto llevó a algunos investigadores a comparar la profilaxis con dosis inferiores al estándar de concentrados de FVIII con el tratamiento episódico en la hemofilia A (12,13).

Chozie et al. (12) y Verma et al. (13) han demostrado que la profilaxis con dosis tan bajas como 10 UI/kg de concentrado de FVIII derivado del plasma dos veces por semana fue eficaz para prevenir hemorragias y daño articular en comparación con el tratamiento episódico en personas con hemofilia A severa (FVIII, <1 UI/dl).

3b

Por lo tanto, en países con recursos limitados, como el nuestro, la profilaxis con concentrado de FVIII en dosis bajas (10 UI/kg 2-3 veces por semana) es una alternativa eficaz de profilaxis para la hemofilia A grave cuando no se dispone de opciones de dosis intermedias o altas.

B

La elección por factor VIII derivado de plasma, factor VIII recombinante o incluso emicizumab se deberá iniciar de acuerdo a consideración del médico tratante tomando en cuenta disponibilidad inmediata, costos, preferencia del paciente y severidad de hemofilia (emicizumab únicamente aprobado para profilaxis en casos severos con y sin inhibidores).

2b

En pacientes adultos sin tratamiento previo con hemofilia A congénita, que iniciarán profilaxis con ya sea factor VIII derivado de plasma o

B

concentrado de factor VIII recombinante de vida media estándar, se sugiere iniciar la profilaxis con factor VIII derivado de plasma. Ambas opciones son aceptables, pero con preferencia por factor VIII derivado de plasma.

La profilaxis inicial se refiere a los primeros 50 días de exposición al FVIII.

Esta recomendación se basa en la evidencia de que el uso de FVIII recombinante de vida media estándar en personas sin tratamiento previo puede estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar inhibidores en comparación con el FVIII plasmático. Sin embargo, el riesgo de desarrollar inhibidores puede variar con los diferentes concentrados de FVIII recombinantes y plasmáticos. (3)

Identificamos un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la profilaxis con FVIII plasmático en comparación con el FVIII recombinante de vida media estándar en personas con hemofilia A severa (14). El ensayo sugiere que el FVIII recombinante de vida media estándar aumenta el riesgo de desarrollar inhibidores: 77 más por 1000 (IC del 95 %, de 51 menos a 104 más; evidencia de certeza muy baja). En este ensayo, aproximadamente el 50 % de los participantes tuvo más de 50 días de exposición al FVIII.

Los concentrados de FVIII de vida media prolongada no se evaluaron en el estudio que respalda esta recomendación y, por lo tanto, no forman parte de ella.

Por otro lado, aunque el riesgo de transmisión de patógenos hemáticos se minimiza con los actuales concentrados de FVIII plasmáticos, algunos pacientes o cuidadores podrían preferir evitar el FVIII plasmático.

Todos los concentrados de FVIII plasmáticos deben cumplir con los estándares de seguridad actuales.

Tratamiento en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores que acudirán a un procedimiento invasivo mayor

2b

Identificamos dos estudios de cohorte que evaluaron la infusión en bolo frente a la infusión continua en un total de 101 personas con hemofilia A severa (15-16). El metaanálisis de estos estudios sugiere que la infusión continua y en bolo de FVIII tienen un efecto similar: 9 complicaciones hemorrágicas más por cada 1000 pacientes tratados con infusión continua (IC del 95 %: de 58 menos a 913 más; evidencia de certeza muy baja).

B

Con base en lo anterior, en personas con hemofilia A severa sin inhibidores que se sometan a un procedimiento invasivo mayor, se sugiere una infusión continua o en bolo de concentrados de FVIII derivados del plasma o recombinantes de vida media estándar.

Esta recomendación aplica a pacientes sometidos a cirugías generales y ortopédicas mayores.

La infusión continua tiende a consumir menores cantidades de FVIII, lo que podría ser relevante en contextos donde contemos con bajas dosis de concentrados de FVIII derivados del plasma o recombinantes de vida media estándar.

Esta recomendación no aplica a concentrados de FVIII recombinante de vida media prolongada, ya que no se encontraron estudios comparativos para esta clase de concentrados de FVIII.

Es importante destacar que el concentrado de FVIII debe ser apto y estar validado para infusión continua, según las instrucciones del fabricante. Además, la infusión continua requiere la disponibilidad de bombas, la evaluación periódica de los niveles de FVIII, el cálculo del aclaramiento de FVIII y el ajuste de la dosis.

Hemofilia A con inhibidores

¿Qué son los inhibidores?

Los inhibidores se refieren a aloanticuerpos neutralizantes anti-FVIII (o anti FIX en el caso de hemofilia B) los que, a diferencia de los pacientes con hemofilia adquirida, que son autoanticuerpos. En la hemofilia A congénita se forman como respuesta de nuestro sistema inmune a un producto con epítomos ajenos a los naturales de nuestro cuerpo.

Los inhibidores se miden mediante el ensayo Bethesda original o modificado (Nijmegen).

Un inhibidor positivo se define como un título $>0,6$ unidades Bethesda (UB) para FVIII (17). Un inhibidor de baja respuesta se define como un inhibidor $\leq 5,0$ UB y de alta respuesta como un inhibidor $>5,0$ UB.

La inducción de inmunotolerancia, que consiste en infusiones regulares de concentrado de FVIII, se ha utilizado como tratamiento estándar para erradicar los inhibidores del FVIII durante más de 30 años (18)]. Sin embargo, es un tratamiento complejo y no tiene éxito en aproximadamente el 30 % de las personas con hemofilia A con inhibidores (19).

Según el estudio de Hay y DiMichele (19), la inducción de la tolerancia inmunitaria puede realizarse con un régimen de FVIII en dosis alta o baja, que corresponde a la infusión de 200 UI/kg/día y 50 UI/kg 3 veces por semana de concentrado de FVIII, respectivamente.

Recientemente, las terapias no sustitutivas han surgido como nuevas opciones de tratamiento para la hemofilia. El primer tratamiento no sustitutivo aprobado para la hemofilia A, emicizumab, es una alternativa a los concentrados de FVIII y a los agentes de desvío para el tratamiento profiláctico de pacientes con hemofilia A severa con y sin inhibidores (20-21).

Hasta la fecha de la redacción del presente segmento, la única terapia no sustitutiva aprobada tanto por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) como por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) para la profilaxis en pacientes con hemofilia A, es el anticuerpo monoclonal biespecífico emicizumab. Este anticuerpo monoclonal permite la unión específica de los factores de la coagulación IXa y X; imita la función de cofactor que realiza el FVIII, lo que permite la continuidad del proceso de coagulación.

Distintos ensayos clínicos controlados, fase III, diseñados como estudios multicéntricos y aleatorizados, conocidos con el nombre de estudios HAVEN, respaldan su eficacia y seguridad. De estos, seis son de relevancia para nuestra población de pacientes adultos con hemofilia A (estudios HAVEN 1,3,4,5,6 y 7). El Haven 1 (20) evaluó la seguridad, eficacia y farmacocinética de emicizumab.

En Guatemala ya contamos con este novedoso anticuerpo monoclonal biespecífico. El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social es pionero en el uso del mismo, así como en la creación de investigación científica sobre su eficacia, seguridad e incluso, farmacoeconomía (22).

En el IGSS, para uso exclusivo del servicio de Hematología, emicizumab se encuentra en dos presentaciones distintas:

- Emicizumab 30 mg, solución para inyección 3 mg/ml (código LBM 75841)
- Emicizumab, 105 mgs, solución para inyección 105 mg/0.7 ml, (código LBM 75869)

La dosis recomendada es de 3 mg/kg, una vez por semana, durante las primeras 4 semanas (dosis de carga), seguida por una dosis de mantenimiento a partir de la semana 5 de 1.5 mg/kg, una vez por semana,

Profilaxis frente a tratamiento episódico (a demanda) en pacientes adultos con hemofilia A severa con inhibidores

Identificamos dos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la profilaxis con agentes de desvío frente al tratamiento episódico en personas con hemofilia A grave con inhibidores (23-24). El metaanálisis de estos ensayos sugiere que la profilaxis ofrece una importante reducción del riesgo de sangrado: 9 eventos hemorrágicos menos al año (IC del 95%: de 5 a 12 menos; evidencia de certeza baja) y 7 eventos hemorrágicos articulares menos al año (IC del 95%: de 4 a 10 menos; evidencia de certeza baja). Los eventos adversos fueron poco frecuentes. No se produjeron eventos tromboembólicos en ninguno de los ensayos incluidos

2b

Por lo anterior, se recomienda la profilaxis con el uso de agentes bypass, tanto el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) y el factor VII recombinante en pacientes adultos con hemofilia A congénita con inhibidores.

B

No obstante, es importante tomar en cuenta los costos que esta recomendación implica, especialmente con el factor VII recombinante. Dado el advenimiento de emicizumab, y que a la fecha no se encontró y no se ha realizado un estudio clínico aleatorizado que compare la profilaxis con emicizumab frente a los agentes de desvío, se evaluaron indirectamente 3 estudios (20, 23, 24), los cuales sugieren que ambas opciones son igual de efectivas y seguras; por tanto, en pacientes adultos con hemofilia A congénita con inhibidores, tanto los agentes de desvío como emicizumab son una opción eficiente y segura. La indicación de uno u otro deberá tomar en cuenta la preferencia del médico tratante, los costos y la preferencia del paciente.

Tratamiento en adultos con hemofilia A congénita en caso de hemorragias

2b

Cálculo del factor VIII derivado de plasma

El cálculo del factor VIII (FVIII) se realiza para determinar la dosis necesaria para elevar los niveles de FVIII y controlar o prevenir hemorragias.

Fórmula básica

Dosis (UI): $\text{peso (kg)} \times ((\text{nivel deseado} - \text{nivel basal}) \times 0.5)$

Variables utilizadas en la fórmula para calcular la dosis de factor VIII:

La dosis se calcula en Unidades Internacionales (UI) y depende de:

- Peso del paciente (en kg). En niños, usar peso real; en adultos obesos, ajustar según peso ideal.
- Nivel deseado de FVIII (% o UI/dL).
- Nivel basal de FVIII (eje: hemofilia A severa: <1%).
- Factor de corrección 0.5: Surge porque 1 UI/kg de FVIII eleva aproximadamente 2 UI/dL (o 2%) el nivel plasmático. Por eso se divide entre 2 (o multiplica por 0.5).
- Tipo de hemorragia o situación clínica (leve, moderada, grave, cirugía).

Ejemplo práctico

- Paciente: 70 kg con hemofilia A severa (FVIII basal <1%).
- Objetivo: elevar FVIII al 80% para una cirugía mayor.
- Cálculo: $70 \text{ kg} \times (80-0) \times 0.5 = 70 \times 40 = 2,800 \text{ UI}$

Vida media del FVIII: 8–12 horas; por lo tanto, se deberá brindar cada 8 a 12 horas.

Recomendaciones rápidas

- Hemorragias leves/menores (ej.: epistaxis, hematomas):
 - ◊ Objetivo: 30–50%.
 - ◊ Dosis: $\text{peso} \times 15$ –25 UI
- Hemorragias moderadas (ej.: hemartrosis, traumatismos):
 - ◊ Objetivo: 50–80%.
 - ◊ Dosis: $\text{peso} \times 25$ –40 UI
- Hemorragias graves/cirugía mayor:
 - ◊ Objetivo: 80–100% (inicial), luego mantener 50–80% el resto de días.
 - ◊ Dosis inicial: $\text{peso} \times 40$ –50 UI
- Profilaxis:
 - ◊ Objetivo: mantener 1–5% (o más, según guía). Dosis: 20–40 UI/kg 20–40 UI/kg cada 2–3 días (ajustar según vida media).

Recomendaciones específicas

Se presenta la tabla 7 para casos de hemorragias leves a moderadas y tabla 8 para hemorragias graves, para una visualización más organizada y fácil, así como algunas consideraciones especiales que pueden aplicarse de acuerdo a cada sitio de hemorragia.

Tabla 7. Niveles deseados de acuerdo a sitios específicos de hemorragia y consideraciones especiales

Sitio de hemorragia	Reposición del factor	Consideraciones especiales
Hemartrosis leve a moderado	Elevar nivel del factor a >30%	- No requiere de estudios de imágenes para el inicio del tratamiento - Mantener tratamiento 2 a 3 días hasta resolución de síntomas - Dosis se administra cada 24 horas - Movilización temprana de articulación - Fisioterapia - Adyuvante: hielo, reposo y analgésicos
Hemartrosis moderado a grave	Elevar nivel de factor al 50-60%	- Continuar tratamiento 2 a 3 días hasta resolución de síntomas - Dosis se administra cada 24 horas - Movilización temprana de articulación - Fisioterapia - Adyuvante: hielo, reposo y analgésicos
Hematomas musculares	Elevar el nivel del factor 30-50%	- Tratamiento inmediato - Mantener tratamiento según evolución - Evaluar compromiso neurovascular si hay afectación de extremidades - Mantener profilaxis al menos 2-4 semanas
Hematoma muscular con síndrome compartimental	Elevar factor >50%	- Ingreso hospitalario definitivo - Al menos 7 días de tratamiento - Mantener profilaxis al menos 2 a 4 semanas
Hematoma músculo psoas-ilíaco	Elevar factor >50% por 48 a 96 hrs Elevar factor >30% por 5 a 7 días	- Simulan abdomen agudo - Confirmar diagnóstico con estudios de imagen - Dolor característico a la extensión del muslo, pero no a la rotación de la cadera - Disminuir paulatinamente niveles si hay adecuada evolución - Profilaxis por 4 a 12 semanas

Hematuria <96 hrs		• Hidratación abundante 48-72hrs • Reposo • Analgésicos y antiespasmódico
Hematuria 72 a 96 hrs	Elevar factor >30%	• Monitorizar por la formación de coágulos en la vía urinaria • Analgésicos y antiespasmódico
Hemorragia cavidad bucal	Elevar factor >30%	• Dieta blanda y fría
Epistaxis	Elevar factor sustitutivo >30%	• Taponaje • Antifibrinolíticos • Presión firme 20 minutos
Hematomas subcutáneos		• No terapia sustitutiva • Aplicar presión fuerte + hielo

Nota: tomado de (25)

Manejo de hemorragias graves

Se define hemorragia grave a toda hemorragia que ponga en riesgo la vida del paciente o la vitalidad de un órgano. El manejo de una hemorragia grave inicia con la administración de factor VIII de forma inmediata incluso previo a la confirmación diagnóstica y llegar a nivel del factor a una meta de 70-100%.

Tabla 8. Manejo de acuerdo a la localización de la hemorragia, nivel de factor deseado y tiempo de duración de tratamiento

Localización de la hemorragia	Nivel de FVII/FIX deseado	Duración (días)
Articular	30-50%	1-3
Muscular superficial/pequeño	30-50%	2-4
Muscular profundo/ extenso/ músculo psoas	Inicial: >50% Mantenimiento: 30-50%	2-3 5-7 Profilaxis: 1-3m
SNC	Inicial: 70-100% Mantenimiento: 50%	5-7 7-15 Profilaxis: 6 meses
Vía aérea superior	70-100%	5-7
Gastrointestinal	Inicial: 70-100% Mantenimiento: 50%	2-3 5-7 Profilaxis 3-4 semanas

Nota: tomado de (27)

Consideraciones especiales

Manejo quirúrgico del paciente con hemofilia tipo A

Previo a la cirugía, el diagnóstico debe ser confirmado, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad leve o moderada. Cabe resaltar que se debe estar seguro de realizar correctamente la diferencia entre hemofilia congénita y adquirida tipo A y enfermedad de Von Willebrand. Previo a la cirugía todos los pacientes deben presentar un estudio de inhibidores de factor VIII o factor IX. La historia previa a las exposiciones de dichos factores debe ser revisada.

Plan terapéutico hemostático

Luego de confirmar el diagnóstico y revisar el riesgo trombótico, el plan hemostático se debe comunicar con el paciente y el equipo médico-quirúrgico. El plan debe incluir diagnóstico, tipo de cirugía, tiempo quirúrgico, disponibilidad de concentrados de factores de coagulación (CFC).

Metas de niveles de factor

La Federación Mundial de Hemofilia y el Consejo Asesor Médico y Científico de la Fundación Nacional de Hemofilia de los Estados Unidos de América, son quienes realizan la recomendación para las metas objetivo de niveles de factores.

Tabla 9. Porcentaje de FVIII y duración de terapia de reemplazo postoperatorio

	Cirugías menores	Cirugías mayores
Meta preoperatoria de actividad de factor	50-80%	80-100%
Meta postoperatoria de actividad de factor	30-80% días 1-5	60-80% días 1-3 40-60% días 4-6 30-50% días 7-14

Nota: tomado de (28)

Manejo perioperatorio

La duración del tratamiento dependerá de la complejidad del procedimiento quirúrgico. Para los procedimientos menores (como extracciones dentales, biopsias invasivas, entre otros) 3 días es el tiempo prudencial que se debe continuar el tratamiento. En el caso de procedimientos quirúrgicos mayores (por ejemplo, ortopédicos, cardiovascular, intraabdominal, intracraneales) se debe prolongar el tratamiento entre 7 y 10 días.

Los concentrados de factores de coagulación deben estar disponibles en la sala de operaciones donde se esté llevando a cabo la cirugía. Un bolus de los factores de coagulación de 30 a 60 minutos antes del procedimiento. Para los pacientes sin historia de inhibidores, la dosis se debe calcular de acuerdo con lo descrito anteriormente.

La desmopresina (1-deamino-8-D-arginine vasopresina) como monoterapia puede ser utilizada en el caso de hemofilia A leve en procedimientos menores. Únicamente se sugiere en este caso ya que, por su mecanismo de acción, que produce liberación de FVIII endovenoso, varía en cada paciente. Además, las dosis repetidas de este medicamento pueden producir taquifilaxis, lo que limita su uso a 1 o 2 dosis, por lo que no debe utilizarse como monoterapia en pacientes que requieren soporte hemostático farmacológico por más de 3 días. También hay que tener en cuenta los efectos secundarios de la desmopresina, como retención de agua intravascular e hiponatremia.

Consideraciones postoperatorias

Monitoreo de nuevos inhibidores

Todos los pacientes que son expuestos a cualquier tipo de factores de coagulación exógeno deben evaluarse para la presencia de inhibidores contra los factores de coagulación. Se recomienda la medición de estos dentro de las 4 a 12 semanas después de la administración de factores de coagulación.

Profilaxis tromboembólica

Se recomienda en aquellos pacientes con riesgo de trombosis posquirúrgica alto, que presenten 2 o más factores de riesgo para desarrollar trombos. A pesar de que es menos probable que los eventos tromboembólicos sucedan en pacientes con hemofilia A, no quedan exentos de este riesgo. Además, el uso de profilaxis antitrombótica farmacológica no ha demostrado aumento de hemorragia en los pacientes con hemofilia post operados.

Terapia física

Se debe acordar con el paciente este tipo de tratamiento, especialmente si son cirugías ortopédicas que aumentan el riesgo de hemorragia durante la terapia. Se sugiere la administración de FVIII el mismo día previo al inicio de la terapia dentro de los 7 a 14 días poscirugía. Los objetivos de la terapia física serán reducir el dolor, mantener la movilidad y mejorar la función articular y muscular. El fortalecimiento muscular alrededor de las articulaciones ayuda a mejorar su estabilidad y reducir el riesgo de hemorragias. La terapia física deberá efectuarse por personal capacitado como parte de un equipo multidisciplinario, y el abordaje deberá ser individualizado teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad, la edad del paciente, las articulaciones afectadas, entre otros.

Manejo antiplaquetario y anticoagulante

Para los pacientes con comorbilidades cardiovasculares que requieren antiagregación plaquetaria o anticoagulación se requiere de abordaje multidisciplinario previo a dictar una conducta. Sin embargo, se recomienda que los niveles de FVIII se mantengan entre 15-30% en los pacientes que reciben doble antiagregación plaquetaria. Para aquellos pacientes que se encuentran con un solo agente antiplaquetario, se recomienda mantener los niveles de FVIII entre 1-5%.

05 Glosario

Inhibidores	Aloanticuerpos neutralizantes anti-FVIII
Inhibidor de baja y alta respuesta	Inhibidor $\leq 5,0$ UB y de alta respuesta como un inhibidor y $>5,0$ UB.
Inducción de inmunotolerancia	Infusiones regulares de concentrado de FVIII utilizado como tratamiento estándar para erradicar los inhibidores del FVIII
Inhibidor positivo	Un título $>0,6$ unidades Bethesda (UB) para FVIII
Hemofilia	Todo estado, congénito o adquirido, que predispone al sangrado
Hemofilia A congénita	Enfermedad congénita (heredada), ligado al cromosoma X que predispone al sangrado, y que resulta de la deficiencia funcional parcial o completa del factor VIII debido a mutaciones en el gen que produce al factor VIII de la coagulación
Profilaxis inicial	Los primeros 50 días de exposición al FVIII.

Referencias bibliográficas

Iorio A, Stonebraker et al; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019;171: 540–6.

Webert k; Acquired hemophilia A; *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38:735–41.

Suele R, et al; International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology; *J Thromb Haemost*; 2024;22:2629-2652

Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65:129–35.

Manco-Johnson MJ, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535–44.

Berntorp E, et al; Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73:691–701

Manco-Johnson MJ, et al; Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost.* 2013;11:1119–27.

Kavakli K, et al; LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost.* 2015;13:360–

Manco-Johnson MJ, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357:535–44.

Olasupo OO, et al; Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8: CD014201.

Zhou ZY, et al; Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. *J Med Econ*. 2015;18:457–65.

Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019;25:633–9.

Verma SP, et al; A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - a success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016; 22:342–8.

Peyvandi F, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374:2054–64.

Batorova A, et al; Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol*. 2000; 110:715–20.

Pabinger I, et al; Results of a randomized phase III/IV trial comparing intermittent bolus versus continuous infusion of antihaemophilic factor (recombinant) in adults with severe or moderately severe haemophilia A undergoing major orthopaedic surgery. *Haemophilia*. 2021;27: e331–9.

Blanchette VS, et al; Subcommittee on Factor VIII. Factor IX and Rare

Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014; 12:1935–9.

Ewing NP, et al; Induction of immunotolerance to factor VIII in hemophiliacs with inhibitors. *JAMA*; 1988; 259:65–8.

Hay CRM, DiMichele DM; International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*; 2012; 119:1335–44

Oldenburg J, et al; Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017; 377:809–18.

Mahlangu J, et al; Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379: 811–22.

Leal A & Oliva S; Direct Comparison of Prophylaxis Cost in Patients with Severe Hemophilia a With and Without Inhibitors with Hemostatic Agents Versus the Use of Emicizumab in Guatemala; *Value in Health Journal*, Volume 25, Issue 12, S181

Antunes SV, et al; Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of hemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia.* 2014; 20:65–72.

Leissinger C, et al; Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2011; 365:1684–92.

Srivastava, A., Brewer, A.K., Mauser-Bunchoten, E.P., Key, N.S., Kitchen, S. & Llinas, A., et al. (2012). Guidelines for the management of hemophilia. *Hemofilia*/Volume 19, Issue 1, págs. e1-e47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>

Ministerio de salud. (2020). Resumen ejecutivo: Guía de práctica

clínica hemofilia. Santiago: Minsal. Gobierno de Chile. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/hemofilia/resumen-ejecutivo/>

Sociedad Argentina de Hematología. (2019). Guías de diagnóstico y tratamiento: Edición 2019; 1ª. Ed revisada. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: SAH, 2019. Libro digital. https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/119832/CONICET_Digital_Nro.b8fe6f2f-6731-4034-bf07-0efaa619657d_A.pdf?sequence=2

Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe S.W. & Pierce, G.F. (2020). WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. DOI: 10.1111/hae.14046



Instituto Guatemalteco de
Seguridad Social

7ª avenida 22-72 zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igssgt.org



GSS

ISBN: 978-99939-56-09-9



9 789993 956099