



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

MANEJO DE HEMOFILIA EN PACIENTE PEDIATRICO

Elaborado por:
Grupo de especialistas en Pediatría y Hematología
Hospital General de Enfermedades



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

**GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA
BASADA EN EVIDENCIA
(GPC-BE) No. 99
“MANEJO DE HEMOFILIA EN
EL PACIENTE PEDIÁTRICO”**

**INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
SUBGERENCIA DE PRESTACIONES EN SALUD
COMISIÓN CENTRAL DE ELABORACIÓN GPC-BE**

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

**GPC-BE 99“MANEJO DE HEMOFILIA EN EL PACIENTE
PEDIÁTRICO”**

Edición 2017; págs. 74
IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud - IGSS
Providencia No. 13190 de fecha 04 de Diciembre 2017

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión Central de Elaboración de
Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala 2017

Derechos reservados-IGSS-2017

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.



**Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social**

GERENCIA

Doctor Vidal Heriberto Herrera Herrera
Gerente

Doctor Arturo Ernesto García Aquino
Subgerente de Prestaciones en Salud

AGRADECIMIENTOS

Grupo de desarrollo de Guías

Dra. Silvana Carolina Oliva Lara

Hematóloga Pediatra
Hospital General de Enfermedades

Dra. María Azucena Muñoz del Cid

Médico Especialista en Pediatría
Hospital General de Enfermedades

Dra. Nicole Alexandra McCarthy Vallejo

Médico Especialista en Pediatría
Hospital General de Enfermedades

Dra. María Fabiola de León Ramírez

Médico Residente de Pediatría
Hospital General de Enfermedades

Dr. Eduardo Méndez Molina

Hemato Oncólogo Pediatra
Hospital General de Enfermedades

COMISIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA

Msc. Dr. Edwin Leslie Cambranes Morales

Jefe del Departamento de Medicina Preventiva
Departamento de Medicina Preventiva

Msc. Dr. Jorge David Alvarado Andrade

Coordinador
Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos Reyes

Médico Supervisor
Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dr. Leiser Marco Tulio Mazariegos Contreras

Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dra. Valeria Rodríguez Cárcamo

Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dra. María Eugenia Cabrera Escobar

Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta Guía, tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

PRÓLOGO

GUIAS DE PRACTICA CLINICA DEL IGSS

¿En qué consiste la Medicina Basada en Evidencia?

Podría 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. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. 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.

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 y se aplica a las pruebas o estudios de investigación.

(Tabla No. 1)

Tabla No. 1* 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.

* **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.

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 No. 2)

Tabla No.2
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.

Las **GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

1

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **Nivel de Evidencia**^{1a} (en números y letras minúsculas, sobre la base de la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto ^A (siempre en letras mayúsculas sobre la base de la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

A

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 terapéuticas farmacológicas y otras.

La **GUÍA DE BOLSILLO** es una parte de la guía, que resume lo más relevante de la entidad con relación a 4 aspectos: 1. La definición de la entidad, 2. Como se hace el diagnóstico, 3. Terapéutica y 4. Recomendaciones de buenas prácticas clínicas fundamentales, originadas de la mejor evidencia.

En el formato de Guías de Bolsillo desarrolladas en el IGSS, los diversos temas se editan, imprimen y socializan en un ejemplar de pequeño tamaño, con la idea de tenerlo a mano y revisar los temas incluidos en poco tiempo de lectura, para ayudar en la resolución rápida de los problemas que se presentan durante la práctica diaria.

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), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en

el documento como la propiedad 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”**, incluyendo 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 a la hora 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.**

Sin embargo, 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 que poder 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 Central Para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica** 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 editados.

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, siendo así mismo aplicable, práctica y de fácil estudio.

El IGSS tiene el alto 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 noble Institución.

Comisión Central para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica, IGSS, Guatemala, 2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. GUÍA DE BOLSILLO

2. INTRODUCCIÓN

3. OBJETIVOS DE LA GUÍA

4. METODOLOGÍA

- Definición de preguntas
- Estrategia de Búsqueda
- Población Diana
- Usuarios
- Fecha de elaboración de la guía

5. CONTENIDO

- Definiciones
- Epidemiología
- Diagnóstico
 - Historia clínica
 - Examen físico
 - Estudios de laboratorio y gabinete
 - Criterios diagnósticos
- Tratamiento
 - No farmacológico
 - Farmacológico
- Recomendaciones generales
- Prevención de recurrencias

6. ANEXOS

7. GLOSARIO

8. ABREVIATURAS

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GUIA DE BOLSILLO

La hemofilia es una enfermedad rara hereditaria ligada al cromosoma X que se caracteriza ser un trastorno de la coagulación por deficiencia cuantitativa y funcional del Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B). A nivel mundial se estima que por cada 10 mil nacimientos una persona tiene hemofilia A, lo que se traduce a un estimado mundial de 400 mil casos. La hemofilia A constituye del 80 al 85% de los casos, el resto corresponden a hemofilia B. En los Estados Unidos de América se estiman 15 mil personas con hemofilia y 5,250 en México, constituyendo el 0.4% de la población total. Es de hacer notar que en Guatemala se estiman actualmente que la prevalencia de pacientes con hemofilia sería de un total de 1665 según el último censo poblacional. Sin embargo, de estos se diagnostica solamente el 15% de los casos, teniendo un sub registro de aproximadamente 85%.

Actualmente, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social atiende a más de 130 pacientes con diagnóstico de Hemofilia. De estos 95 son niños menores de 15 años y 77 pacientes tiene diagnóstico de Hemofilia A constituyendo un 81.05%. Siendo estos datos muy similares a los registros mundiales en donde se estima que únicamente el 15% de pacientes con Hemofilia padecen de Hemofilia B. Los datos descritos anteriormente corresponden al Registro Pediátrico de Hemofilia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

La sospecha diagnóstica puede ser clínica o epidemiológica de acuerdo a los antecedentes familiares. Los signos y síntomas varían según el nivel de actividad del factor deficiente el cual puede ser Leve (mayor del 5% de actividad), Moderado (de 1 a 5% de actividad) y Severo (menor del 1%

de actividad) tanto para Hemofilia A como Hemofilia B. El sitio principal de sangrado es el sistema musculo esquelético donde ocurren el 85% de las manifestaciones de sangrado. Los sangrados agudos pueden ser de difícil control y las hemartrosis provocan daño articular a largo plazo, por lo que actualmente el pilar del tratamiento es la administración sustitutiva externa del factor deficiente. Los pacientes con fenotipo de sangrado severo de la enfermedad deben ser tratados de manera profiláctica con el fin de evitar la instauración de artropatía hemofílica, lesión final articular secundaria a las hemartrosis a repetición. En los casos con tratamiento a demanda por hemorragia aguda la administración de factor de coagulación no debe retrasarse más de 2 horas tras el inicio de los síntomas.

La Hemofilia es una condición patológica que afecta al individuo durante toda su vida. Actualmente sin posibilidades de curación, con un alto impacto en el desarrollo físico, emocional, psico-bio-social del niño y posteriormente del adulto. Debido a esto el enfoque de su abordaje, tratamiento, manejo y seguimiento debe ser multidisciplinario. Con el fin de proveer a estos pacientes con un entorno integral que le permita convertirse en individuos saludables y productivos para la sociedad. El proveerle al niño con hemofilia las condiciones necesarias para llegar a ser un adulto sin minusvalía, capaz de realizar autocuidado de su enfermedad, con un alto grado de conocimiento de su condición y tratamiento además de una personalidad saludable es el objetivo último de éste y muchos esfuerzos más que realiza el Seguro Social de Guatemala por mejorar la vida de la comunidad de personas con hemofilia.

La hemofilia es una enfermedad rara hereditaria ligada al cromosoma X que se caracteriza ser un trastorno de la coagulación por deficiencia cuantitativa y funcional del Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B). A nivel mundial se estima que por cada 10 mil nacimientos una persona tiene hemofilia A, lo que se traduce a un estimado mundial de 400 mil casos. La hemofilia A constituye del 80 al 85% de los casos, el resto corresponden a hemofilia B. En los Estados Unidos de América se estiman 15 mil personas con hemofilia y 5,250 en México, constituyendo el 0.4% de la población total. Es de hacer notar que en Guatemala se estiman actualmente que la prevalencia de pacientes con hemofilia sería de un total de 1665 según el último censo poblacional. Sin embargo, de estos se diagnostica solamente el 15% de los casos, teniendo un sub registro de aproximadamente 85%.

Actualmente, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social atiende a más de 130 pacientes con diagnóstico de Hemofilia. De estos 95 son niños menores de 15 años y 77 pacientes tiene diagnóstico de Hemofilia A constituyendo un 81.05%. Siendo estos datos muy similares a los registros mundiales en donde se estima que únicamente el 15% de pacientes con Hemofilia padecen de Hemofilia B. Los datos descritos anteriormente corresponden al Registro Pediátrico de Hemofilia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

La sospecha diagnóstica puede ser clínica o epidemiológica de acuerdo a los antecedentes familiares. Los signos y síntomas varían según el nivel de actividad del factor deficiente el cual puede ser Leve (mayor del 5% de actividad), Moderado (de 1 a 5% de actividad) y Severo (menor del 1% de actividad) tanto para Hemofilia A como Hemofilia B. El sitio principal de sangrado es el sistema músculo esquelético

donde ocurren el 85% de las manifestaciones de sangrado. Los sangrados agudos pueden ser de difícil control y las hemartrosis provocan daño articular a largo plazo, por lo que actualmente el pilar del tratamiento es la administración sustitutiva externa del factor deficiente. Los pacientes con fenotipo de sangrado severo de la enfermedad deben ser tratados de manera profiláctica con el fin de evitar la instauración de artropatía hemofílica, lesión final articular secundaria a las hemartrosis a repetición. En los casos con tratamiento a demanda por hemorragia aguda la administración de factor de coagulación no debe retrasarse más de 2 horas tras el inicio de los síntomas.

La presente guía de práctica clínica basada en evidencia es una herramienta de valor indispensable para el adecuado abordaje y manejo de los pacientes pediátricos con sospecha clínica y diagnóstico confirmado de Hemofilia.

La Hemofilia es una condición patológica que afecta al individuo durante toda su vida. Actualmente sin posibilidades de curación, con un alto impacto en el desarrollo físico, emocional, psico-bio-social del niño y posteriormente del adulto. Debido a esto el enfoque de su abordaje, tratamiento, manejo y seguimiento debe ser multidisciplinario. Con el fin de proveer a estos pacientes con un entorno integral que le permita convertirse en individuos saludables y productivos para la sociedad. El proveerle al niño con hemofilia las condiciones necesarias para llegar a ser un adulto sin minusvalía, capaz de realizar autocuidado de su enfermedad, con un alto grado de conocimiento de su condición y tratamiento además de una personalidad saludable es el objetivo último de éste y muchos esfuerzos más que realiza el

Seguro Social de Guatemala por mejorar la vida de la comunidad de personas con hemofilia.

DEFINICIÓN

La hemofilia son un grupo de enfermedades que se caracterizan por tendencia al sangrado secundario a la disminución o ausencia de actividad cuantitativa y funcional de los factores VIII y IX, hemofilia A y B, respectivamente. Un trastorno poco frecuente de base genética originado principalmente por mutaciones en genes contenidos en el cromosoma X. Clínicamente se caracteriza por la aparición de hemorragias internas y/o externas de severidad variable según su localización que pueden aparecer de forma espontánea o por traumatismo leves. (Guía de Tratamiento de Hemofilia , 2011)

EPIDEMIOLOGÍA

La hemofilia en general es un trastorno raro, se presenta alrededor de 400,000 casos a nivel mundial, es decir, una frecuencia de un caso por 10,000 nacimientos, para hemofilia A (World Federation of Hemophilia , 2012). Se conoce que la hemofilia A afecta a uno de cada 5.000-10.000 varones, mientras que la hemofilia B lo hace en uno de cada 30.000 – 50,000 nacimientos. Así la hemofilia A representa aproximadamente un 85% de los casos de hemofilia y la hemofilia B se sitúa en torno al 15%. (Guía Clínica AUG Hemofilia , 2013)

Actualmente en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social tiene un total de 95 pacientes pediátricos con hemofilia,

siendo un 81.05% los casos con hemofilia A y un 18.95% los casos de hemofilia B.

De los pacientes con diagnóstico de Hemofilia A, se tiene que un 47.37% se clasifica como severa, un 15.79% moderada, y un 36.84% leve.

FISIOPATOLOGÍA

La hemostasia es un mecanismo que impide la hemorragia posterior a una lesión vascular a través de diferentes componentes, el primero es una fase vascular que se caracteriza por vasoconstricción y activación de la coagulación, un segundo componente concurre con la hemostasia primaria que se basa en la adherencia y agregación plaquetaria, y al final la hemostasia secundaria. El cual se encuentra afectado en el trastorno de hemofilia, debido a que hay alteración en los factores de coagulación. La lesión vascular libera el factor tisular que permite en este último componente iniciar la cascada de coagulación que permite la formación final de un coágulo de fibrina, evitando así hemorragias. (A, 2012, págs. 387-398)

Así mismo la trombina una enzima potente y pleiotrópica, permite mantener el equilibrio hemostático y fibrinolítico además de promover la cicatrización y controlar la velocidad, amplitud y autolimitación de la actividad enzimática. El factor de coagulación VIII funciona como catalizador enzimático que acelera las reacciones que culminan en la generación de trombina. El factor IXa se une al Factor VIIIa en un ambiente lipídico rico en factor tisular y forma un complejo llamado «diezasa intrínseca», el cual genera trombina con una eficiencia 10 veces mayor que la de los FVIII y FIX por

separado. Este complejo también supera a la «diezasa extrínseca», rica en FVIIa, en un orden de 50 veces para activar al FX. Esta capacidad de magnificar, controlar y mantener la generación de trombina según los requerimientos fisiológicos no la pueden alcanzar los pacientes hemofílicos debido a la ausencia de los FVIII o FIX.(García-Chavéz, J., 2013) (Ver Anexo no. 1)

Así mismo la trombina una enzima potente y pleiotrópica, permite mantener el equilibrio hemostático y fibrinolítico además de promover la cicatrización y controlar la velocidad, amplitud y autolimitación de la actividad enzimática. El factor de coagulación VIII funciona como catalizador enzimático que acelera las reacciones que culminan en la generación de trombina. El factor IXa se une al Factor VIIa en un ambiente lipídico rico en factor tisular y forma un complejo llamado «diezasa intrínseca», el cual genera trombina con una eficiencia 10 veces mayor que la de los FVIII y FIX por separado. Este complejo también supera a la «diezasa extrínseca», rica en FVIIa, en un orden de 50 veces para activar al FX. Esta capacidad de magnificar, controlar y mantener la generación de trombina según los requerimientos fisiológicos no la pueden alcanzar los pacientes hemofílicos debido a la ausencia de los FVIII o FIX.(García-Chavéz, J., 2013) (Ver Anexo no. 1)

Este trastorno se trasmite de forma autosómica recesiva ligada al cromosoma X por lo cual se manifiesta clínicamente en varones (Ver Anexo no. 2). Se producen por mutaciones del gen del factor VIII (FVIII), en posición Xq28 o del factor IX (FIX) en posición Xq27. Las alteraciones cromosómicas son, generalmente, mutaciones puntuales en 46% de los casos, re arreglos (inversiones) en 42%, deleciones en 8%, y

mutaciones no identificadas en 4%. (Guía Clínica AUG Hemofilia , 2013)

DIAGNÓSTICO

Para la determinación de hemofilia en el paciente pediátrico se cuenta con tres pilares de diagnósticos que se basan en la anamnesis o historia clínica detallada, principalmente en los antecedentes familiares con trastorno de coagulación; semiología o examen físico que se representa por sitios de sangrado en articulaciones, y estudios de laboratorio y gabinete que confirman el diagnóstico definitivo al presentarse deficiencia del factor cuantitativo. (García Chavez & Majluf-Cruz, 2013)

Entre los estudios de gabinete o exámenes complementarios se debe realizar hematología la cual se puede encontrar normal o presencia de deficiencia de hierro o bien con anemia franca dependiendo del grado de severidad del sangrado del paciente. El coagulograma básico que incluye el tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombina (TT), tiempo de hemorragia (TH), los cuales se evidencian en parámetros normales.(Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012). El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el cual mide la capacidad de generar un coágulo por actividad de los factores VIII, IX, XI, XII y XIII. Es por definición el que se ve afectado, se reporta prolongado, es decir por encima de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad (Juan Marco). Este último corrige al adicionar plasma normal a la prueba lo que indica una deficiencia congénita del factor y descarta la presencia de inhibidores para factor VIII o IX según sea el caso. Se debe tener en cuenta que el diagnóstico definitivo se realiza midiendo el nivel funcional del Factor VIII

para hemofilia A o Factor IX para hemofilia B cuyo valor normal se encuentra entre 50-150%. (García Chavez & Majluf-Cruz, 2013). El tipo de ensayo que se utilice para la valoración de los niveles de FVIII o FIX pueden cambiar de acuerdo a si utiliza el ensayo coagulométrico o bien el ensayo criogénico. Actualmente el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en las unidades donde realiza medición de Factor VIII y IX, lo realiza únicamente con ensayo coagulométrico.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento del paciente hemofílico es prevenir y tratar las hemorragias. Actualmente, el tratamiento de la Hemofilia tanto A como B se ve limitado únicamente a la sustitución exógena de los factores de coagulación deficientes o el uso de terapias de esquivamiento para los pacientes con inhibidores.

No farmacológico

El tratamiento no farmacológico es esencial para asegurar una adecuada salud articular y mantener una óptima función del aparato músculo esquelético. Así mismo se ve dirigido hacia la promoción de la salud oral, nutricional, medicina del deporte y social de los pacientes.

Se debe fomentar la práctica de actividades físicas para promover una buena condición física y un desarrollo neuromuscular normal enfatizando el fortalecimiento muscular, coordinación, estado y funciones físicas.

Las actividades físicas que deben evitarse en estos pacientes son deportes de contacto y alto impacto articular (incluyendo fútbol y artes marciales) y deberán fomentarse actividades como natación y ciclismo. (Guías para el Tratamiento de la Hemofilia , 2012)

Debe promoverse el ejercicio esquematizado, supervisado y realizado con el equipo protector adecuado, asimismo un monitoreo de peso, para evitar sobrepeso y obesidad para minimizar la carga e impacto articular.

Evidencia Nivel 2

Para los pacientes que presentan disfunciones músculo esqueléticas importantes se deben fomentar los ejercicios con peso para promover el desarrollo y mantenimiento de una buena densidad ósea y desarrollo muscular. (Guías para el Tratamiento de la Hemofilia , 2012)

Evidencia Nivel 3

La higiene oral es esencial en el paciente con hemofilia, especialmente para prevenir enfermedades periodontales y caries dentales ya que ambos predisponen a gingivorragias importantes. Evaluaciones dentales y orales deben ser llevadas a cabo con regularidad, de no menos de 2 veces al año, desde el momento de la dentición en el lactante.

Los dientes deben ser cepillados al menos dos veces al día con un cepillo de cerdas suaves y debe utilizarse rutinariamente hilo dental. Para asegurar un adecuado fortalecimiento dental, debe además utilizarse una pasta dental que contenga flúor.

Nivel de Evidencia 3

Idealmente cada paciente debe portar una identificación que notifique en caso de urgencias el diagnóstico, clasificación y tratamiento recibido. Es además recomendable que tanto pacientes como sus familiares cercanos tengan adecuada educación en salud y acompañamiento psicológico con respecto al tema.

Nivel de Evidencia 3

La fisioterapia supervisada con el objetivo de preservar la fuerza muscular y habilidad funcional es una parte importante del manejo del paciente hemofílico. Es recomendable la administración profiláctica de factores de coagulación antes de las sesiones de fisioterapia y la profilaxis secundaria puede ser necesaria en casos de sangrados secundarios a fisioterapia. (Sirivastava, A. , 2012)

Evidencia Nivel 2

La mejor forma de atender las necesidades de los familiares y pacientes con diagnóstico de hemofilia se basa en un cuidado integral coordinado a cargo de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, (hematólogo, traumatólogo y ortopedista, fisioterapeuta, pediatra general, enfermera pediátrica, odontólogo, genetista, nutricionista, especialista en dolor crónico, psicólogo, trabajadora social, químico farmacéutico, fisiatra) para velar por una adecuada calidad de vida del paciente. Los pacientes deberán tener una consulta con el equipo multidisciplinario cada 6 meses, o por lo menos una vez al año. (Guías para el Tratamiento de la Hemofilia , 2012)

Nivel de Evidencia 5

Entre otro tratamiento coadyuvante se identifica la terapia con hielo en el sitio afectado, ya que alivia el dolor y reduce la

extensión de la hemorragia al fomentar la vasoconstricción. Las aplicaciones en un período entre 24 a 48 horas, pueden ayudar a controlar el dolor y volumen de sangrado. Asimismo se recomienda el reposo absoluto, y método de inmovilización indicado según articulación afectada. (Rodriguez, 2008)

Farmacológico

El tratamiento actual para el paciente hemofílico es basado en el reemplazo o administración del factor deficiente del paciente, existen diversos esquemas de tratamiento entre los cuales se reconocen profilaxis primaria, profilaxis secundaria, tratamiento a demanda, y tratamiento con pacientes con inhibidores.

El objetivo principal del tratamiento profiláctico es minimizar el número y severidad de hemartrosis, logrando que el paciente con hemofilia severa mantenga niveles de actividad del factor deficiente similares a aquellos con hemofilia leve o moderada. Esto con el objetivo de prevenir o reducir la discapacidad músculo esquelética secundaria a artropatía hemofílica y mejorar la calidad de vida del paciente pediátrico. Y por ende llevar al paciente con hemofilia a una vida adulta productiva e integral. (Ver Anexo No. 4) (Coppola, Antonio. , 2008)

Profilaxis Primaria:

Se define como una terapia a largo plazo, regular y continua, de no menos de 46 semanas al año y que inicie antes del inicio del daño articular; que comienza antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente o antes de los 2 años.

(Guía Clínica AUG Hemofilia , 2013)

Es más efectiva cuando se inicia antes de los 30 meses de vida, con actividad del factor plasmático $<2\%$ y sin presencia de daño articular. (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012)

El esquema escalonado según Esquema Canadiense se inicia utilizando dosis de factor VIII a 50 UI/kg una vez por semana, seguido por 30 unidades por kilogramo día, dos veces por semana, y posteriormente 25 UI/kg/ día , tres veces por semana, incrementando 5 UI /kg / día cuando presente una hemartrosis espontánea. (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012)

En pacientes con diagnóstico de Hemofilia B, se administra factor IX a dosis de 30 UI/Kg de peso corporal una vez a la semana. Y se hacen incrementos de acuerdo a las manifestaciones de sangrado en frecuencia y aumento de la dosis.

Profilaxis Secundaria:

Se define la terapia con factor de reemplazo en forma periódica, programada y a largo plazo, por lo menos 46 semanas al año, en pacientes quienes presentan más de dos hemorragias en una misma articulación o evidencia clínica de lesión (artropatía y episodios hemorrágicos recurrentes que demandan tratamiento hospitalario. Asimismo se evidencia afección de la calidad de vida y ausentismo escolar, por hospitalización prolongada. El objetivo de esta terapia es disminuir la progresión de la artropatía y los episodios hemorrágicos, lo que mejora la movilidad, disminuye el dolor, y mejora la calidad de vida, aunque no se revierta el daño articular. (López Fernández, 2016

La dosis de Factor VIII en profilaxis secundaria es de 25 a 30 UI/ Kg/día dos a tres veces por semana. En pacientes con diagnóstico de Hemofilia B, se administra factor IX a dosis de 30 UI/Kg de peso corporal dos veces a la semana. (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012)

Profilaxis Terciaria: se conoce como el tratamiento regular continuo aplicación de terapia durante 52 semanas al año, 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. (World Federation of Hemophilia , 2012

Profilaxis intermitente o Periódica se define la terapia que se aplica para prevenir hemorragias durante períodos que no excedan 45 semanas por año, normalmente en el contexto de pacientes que deben recibir terapia quirúrgica y no se

cuenta limitado para el paciente con fenotipo severo como el los otros tipos de profilaxis. (Guías para el Tratamiento de la Hemofilia , 2012)

Inhibidores Positivos

Los inhibidores son anticuerpos (anti- factor) neutralizantes que interfieren con la función del factor FVIII o el Factor IX. En un 30% de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa se presenta anticuerpos o inhibidores en la terapéutica con factor VIII, principalmente en las primeras 50 exposiciones del factor. En pacientes con diagnóstico de hemofilia B este porcentaje es mucho menor, reportado entre 5 y 14%. La presencia de estos inhibidores sigue siendo la complicación más severa en el tratamiento de esta patología. (Coppola. A, 2010)

Los pacientes pediátricos con mayor riesgo de inhibidores positivos son aquellos con antecedente familiar de inhibidores, personas de raza negra, y pacientes con tratamiento prolongado o que requieran dosis altas de factor VIII. Pacientes con presencia de antecedes descritos y falta de respuesta al tratamiento se debe siempre realizar estudios para descartar inhibidores positivos (Coppola, 2010)

Para el diagnóstico de inhibidores se debe realizar el ensayo de Bethesda modificado por Nijmegen, prueba que determina la fuerza (título) del inhibidor. La cantidad del inhibidor de la sangre se cuantifica en unidades Bethesda (BU), se conoce como título alto $>$ de 5 BU, y título bajo $<$ de 5 BU. Asimismo se puede clasificar en inhibidores de alta respuesta aquellos pacientes que tienen por lo menos en una ocasión títulos $>$ de 5 BU, y los inhibidores de baja respuesta, son aquellos

pacientes que siempre han presentado títulos < 5 BU. (World Federation of Hemophilia , 2012

Tratamiento con Inmune Tolerancia o Tolerancia Inmune (IT)

La Inmunotolerancia es una estrategia que persigue desensibilizar el sistema inmunológico de los pacientes frente el FVIII o al FIX mediante una exposición intensiva y repetida a estos factores que actúan como antígenos y que desencadenan la respuesta inmune de defensas del organismo.

Los pacientes con inhibidor de alta respuesta (>5 UB deben tratarse con agentes tipo puente o esquivamiento (bypass factor VIIa Recombinante y concentrado de complejo Protrombínico activado (CCPa. Según estudio de Konke y Cole, del año 2007. Estos agentes se pueden utilizar en terapia a demanda como en esquema profilaxis con adecuada eficacia y efectividad. Para esquemas de profilaxis se puede utilizar factor VIIa en una dosis de 90 a120 µg/ kg/ día lo cual disminuye el riesgo de hemorragia en un 45 -59% sin embargo tiene el inconveniente que el tratamiento debe administrarse diariamente por su vida media sumamente corta. Nivel de Evidencia 4 (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012

Se evidencia también que la administración de concentrado de complejo Protrombínico activado con una dosis de 50-100 UI/ kg, tres veces por semana, disminuye el riesgo de hemorragia en un 85%, mejorando así la calidad de vida del paciente, sin embargo existe el riesgo teórico de que al

tener en su configuración factor VIII o IX, éstos podrían continuar estimulando o incrementando la generación de inhibidores. Nivel de evidencia 3 (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012) (Gringeri, 2011)

Ambos productos son eficaces y efectivos en el control de la hemorragia para tratamiento a demanda o profilaxis pre quirúrgica en pacientes con hemofilia A y B. (Zhou, 2012)

ESTUDIO DE INHIBIDORES

Es de importancia no solo conocer dosis de profilaxis de inhibidores si no el momento en el cual deben realizarse estudios de inhibidores, tal es el caso de todo paciente con historia familiar de inhibidores/ mutación de alto riesgo: Después de las primeras 10, 20, 30, 40 y 50 primeras exposiciones; pacientes con antecedente de hemofilia B y que presenten reacción alérgica, o después de las 150 exposiciones posteriores a las primeras 50 y 1 a 2 veces al año. Y todo paciente que vaya a ser expuesto a cirugías o procedimientos invasivos. (British Journal of Haematology, 2013)

RECOMENDACIONES GENERALES

Estudiar antecedentes familiares e historia clínica de pacientes con hemorragias prolongadas y recurrentes para obtener un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. La mujer con antecedentes familiares de hemofilia con un hijo con hemofilia se define como portadora. La mujer sin antecedentes familiares de hemofilia pero con más de un hijo con hemofilia también es portadora de la enfermedad. La mujer sin antecedentes familiares con un hijo con hemofilia con niveles de Factor VIII o IX menores de 30% y diátesis hemorrágica se define como portadora al igual que la mujer con antecedentes familiares de hemofilia sin hijos hemofílicos,

pero con cualesquiera de estas dos condiciones. Se debe buscar implementar el estudio genético para determinar el genotipo de los pacientes con hemofilia. Y a su vez hacer el estudio de portadoras para las madres de niños con hemofilia y a las mujeres en edad fértil que tengan antecedentes familiares de hemofilia.

Determinar según los valores de Factor VIII o IX el riesgo y clasificación según grado de severidad del paciente pediátrico con diagnóstico de hemofilia en Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Conocer conceptos básicos sobre profilaxis primaria, secundaria, terciaria e intermitente para una implementación oportuna en cada paciente.

Identificar a pacientes hemofílicos con inhibidores positivos para poder iniciar tratamiento alternativo con factor VIIa Recombinante y concentrado de complejo Protrombínico activado (CCPa) que son los tratamientos actuales aprobados para estos pacientes. Tomando en cuenta que el futuro cercano las terapias innovadoras que no consisten en terapias sustitutivas o de esquivamiento podrían ser buenas alternativas terapéuticas para estos pacientes.

Conocer y difundir instrumento para estandarizar esquema de tratamiento de hemofilia en pediátricos en las Unidades Periféricas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS

La prevención de la enfermedad se puede realizar únicamente conociendo a las portadoras y permitiendo que estas mujeres conozcan el patrón de herencia de la enfermedad y tengan consejo genético. Al paciente con hemofilia por mutación espontánea, que corresponde a un tercio de los casos, se le debe de dar consejo genético también en el momento oportuno. Una vez con el diagnóstico de hemofilia, es de reconocer que no existe una prevención para evitar la enfermedad, sin embargo posterior al diagnóstico el objetivo de la terapéutica es prevenir hemartrosis, tratar las hemorragias, evitar complicaciones, y brindar una mejor calidad de vida del paciente.

GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN EVIDENCIA SOBRE MANEJO DE HEMOFILIA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

1. INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad rara hereditaria ligada al cromosoma X que se caracteriza ser un trastorno de la coagulación por deficiencia cuantitativa y funcional del Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B). A nivel mundial se estima que por cada 10 mil nacimientos una persona tiene hemofilia A, lo que se traduce a un estimado mundial de 400 mil casos. La hemofilia A constituye del 80 al 85% de los casos, el resto corresponden a hemofilia B. En los Estados Unidos de América se estiman 15 mil personas con hemofilia y 5,250 en México, constituyendo el 0.4% de la población total. Es de hacer notar que en Guatemala se estiman actualmente que la prevalencia de pacientes con hemofilia sería de un total de 1665 según el último censo poblacional. Sin embargo, de estos se diagnostica solamente el 15% de los casos, teniendo un sub registro de aproximadamente 85%.

Actualmente, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social atiende a más de 130 pacientes con diagnóstico de Hemofilia. De estos 95 son niños menores de 15 años y 77 pacientes tiene diagnóstico de Hemofilia A constituyendo un 81.05%. Siendo estos datos muy similares a los registros mundiales en donde se estima que únicamente el 15% de pacientes con Hemofilia padecen de Hemofilia B. Los datos descritos anteriormente corresponden al Registro Pediátrico de Hemofilia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

La sospecha diagnóstica puede ser clínica o epidemiológica de acuerdo a los antecedentes familiares. Los signos y síntomas varían según el nivel de actividad del factor deficiente el cual puede ser Leve (mayor del 5% de actividad), Moderado (de 1 a 5% de actividad) y Severo (menor del 1% de actividad) tanto para Hemofilia A como Hemofilia B. El sitio principal de sangrado es el sistema músculo esquelético donde ocurren el 85% de las manifestaciones de sangrado. Los sangrados agudos pueden ser de difícil control y las hemartrosis provocan daño articular a largo plazo, por lo que actualmente el pilar del tratamiento es la administración sustitutiva externa del factor deficiente. Los pacientes con fenotipo de sangrado severo de la enfermedad deben ser tratados de manera profiláctica con el fin de evitar la instauración de artropatía hemofílica, lesión final articular secundaria a las hemartrosis a repetición. En los casos con tratamiento a demanda por hemorragia aguda la administración de factor de coagulación no debe retrasarse más de 2 horas tras el inicio de los síntomas.

La Hemofilia es una condición patológica que afecta al individuo durante toda su vida. Actualmente sin posibilidades de curación, con un alto impacto en el desarrollo físico, emocional, psico-bio-social del niño y posteriormente del adulto. Debido a esto el enfoque de su abordaje, tratamiento, manejo y seguimiento debe ser multidisciplinario. Con el fin de proveer a estos pacientes con un entorno integral que le permita convertirse en individuos saludables y productivos para la sociedad. El proveerle al niño con hemofilia las condiciones necesarias para llegar a ser un adulto sin minusvalía, capaz de realizar autocuidado de su enfermedad, con un alto grado de conocimiento de su condición y tratamiento además de una personalidad saludable es el

objetivo último de éste y muchos esfuerzos más que realiza el Seguro Social de Guatemala por mejorar la vida de la comunidad de personas con hemofilia.

2. OBJETIVOS DE LA GUÍA

General:

Dar a conocer a personal médico y paramédico del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social las pautas de abordaje, manejo, tratamiento y seguimiento farmacológico y no farmacológico de paciente pediátrico con diagnóstico de Hemofilia.

Específicos:

- Establecer la definición de Hemofilia, tipificación y clasificación según nivel de severidad.
- Dar a conocer datos epidemiológicos de pacientes pediátricos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Identificar alteraciones clínicas y de estudios de gabinete que sugieran y confirmen diagnóstico de Hemofilia en paciente pediátrico.
- Definir profilaxis primaria y secundaria en Hemofilia A y B.
- Fijar esquemas y opciones terapéuticas para paciente pediátrico con diagnóstico de hemofilia A y B.

- Delimitar esquema de tratamiento en eventos hemorrágicos agudos para el paciente pediátrico con hemofilia.
- Puntualizar el régimen de tratamiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia con inhibidores positivos.
- Evidenciar la importancia del manejo multidisciplinario del paciente con hemofilia
- Promover la formación de un equipo de manejo multidisciplinario en paciente pediátrico con hemofilia

3. METODOLOGÍA:

Definición de preguntas:

1. ¿Cómo se define Hemofilia?
2. ¿Existen datos epidemiológicos de pacientes pediátricos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social?
3. ¿Cuál es la clasificación de hemofilia según su grado de severidad?
4. ¿Cómo se realiza la sospecha clínica, diagnóstica de Hemofilia en paciente pediátrico?
5. ¿Cómo se define a la mujer portadora de hemofilia?
6. ¿Cómo abordar al recién nacido varón de mujer portadora de hemofilia?
7. ¿Cómo abordar a la recién nacida mujer de una mujer portadora de hemofilia?
8. ¿Cuáles son los estudios de gabinete que confirman el diagnóstico de hemofilia?
9. ¿Cómo se define profilaxis primaria en Hemofilia A?
10. ¿Cómo se define profilaxis secundaria en Hemofilia A?
11. ¿Cómo se define profilaxis primaria en Hemofilia B?
12. ¿Cómo se define profilaxis secundaria en Hemofilia B?
13. ¿Qué es profilaxis terciaria?
14. ¿Qué es la profilaxis intermitente o periódica?
15. ¿Cuál terapia de reemplazo de factor es la recomendada en el paciente pediátrico?
16. ¿Cuáles son los esquemas de profilaxis recomendados en el paciente pediátrico?
17. ¿Cuáles son los esquemas recomendados en el paciente pediátrico con hemofilia en eventos hemorrágicos agudos?
18. ¿Qué opciones terapéuticas tiene el paciente hemofílico con inhibidores positivos?
19. ¿En quiénes se debe sospechar la presencia de inhibidores?
20. ¿Cómo se clasifica de acuerdo a sus títulos los pacientes hemofílicos con inhibidores?

21. ¿Cada cuánto se debe medir inhibidores en el paciente con hemofilia?
22. ¿Qué pacientes se beneficiarían del tratamiento de Tolerancia Inmune?
23. ¿Por qué es importante el manejo multidisciplinario el paciente con hemofilia?
24. ¿Quiénes conforman el equipo multidisciplinario en paciente pediátrico con diagnóstico de hemofilia?

Estrategia de Búsqueda:

Se utilizaron buscadores de artículos de medicina basada en evidencia incluyendo Inhari, Cochrane, Embase y Medline. Como principales referencias se tomaron las guías internacionales de práctica clínica para el manejo de Hemofilia en el paciente pediátrico. Se obtuvieron además datos estadísticos del Registro del Paciente Pediátrico con Hemofilia de la clínica de Hematología Pediátrica de la Unidad Especializada de Consulta Externa Pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Población Diana:

- Niños y adolescentes menores de 15 años con diagnóstico confirmado de Hemofilia A o B
- Niños y adolescentes menores de 15 años con sospecha clínica de Hemofilia A o B
- Padres, madres, o tutores legales de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A o B.

Usuarios:

- Se promueve la siguiente guía de práctica clínica basada en evidencia para uso y conocimiento de personal médico y paramédico del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, incluyendo a todos aquellos en contacto con paciente pediátricos con diagnóstico de hemofilia A o B, como personal de enfermería, estudiantes de medicina, médicos generales, residentes, especialista y sub especialistas.

Fecha de elaboración de la guía:

Elaboración: 2016 - 2017

Publicación: 2017

4. CONTENIDO

DEFINICIÓN

La hemofilia son un grupo de enfermedades que se caracterizan por tendencia al sangrado secundario a la disminución o ausencia de actividad cuantitativa y funcional de los factores VIII y IX, hemofilia A y B, respectivamente. Un trastorno poco frecuente de base genética originado principalmente por mutaciones en genes contenidos en el cromosoma X. Clínicamente se caracteriza por la aparición de hemorragias internas y/o externas de severidad variable según su localización que pueden aparecer de forma espontánea o por traumatismo leves. (Guía de Tratamiento de Hemofilia , 2011)

EPIDEMIOLOGÍA

La hemofilia en general es un trastorno raro, se presenta alrededor de 400,000 casos a nivel mundial, es decir, una frecuencia de un caso por 10,000 nacimientos, para hemofilia A (World Federation of Hemophilia , 2012). Se conoce que la hemofilia A afecta a uno de cada 5.000-10.000 varones, mientras que la hemofilia B lo hace en uno de cada 30.000 – 50,000 nacimientos. Así la hemofilia A representa aproximadamente un 85% de los casos de hemofilia y la hemofilia B se sitúa en torno al 15%. (Guía Clínica AUG Hemofilia , 2013) Actualmente en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social tiene un total de 95 pacientes pediátricos con hemofilia, siendo un 81.05% los casos con hemofilia A y un 18.95% los casos de hemofilia B.

De los pacientes con diagnóstico de Hemofilia A, se tiene que un 47.37% se clasifica como severa, un 15.79% moderada, y un 36.84% leve.

FISIOPATOLOGÍA

La hemostasia es un mecanismo que impide la hemorragia posterior a una lesión vascular a través de diferentes componentes, el primero es una fase vascular que se caracteriza por vasoconstricción y activación de la coagulación, un segundo componente concurre con la hemostasia primaria que se basa en la adherencia y agregación plaquetaria, y al final la hemostasia secundaria. El cual se encuentra afectado en el trastorno de hemofilia, debido a que hay alteración en los factores de coagulación. La lesión vascular libera el factor tisular que permite en este último componente iniciar la cascada de coagulación que permite la formación final de un coágulo de fibrina, evitando así hemorragias. (A, 2012, págs. 387-398)

Así mismo la trombina una enzima potente y pleiotrópica, permite mantener el equilibrio hemostático y fibrinolítico además de promover la cicatrización y controlar la velocidad, amplitud y autolimitación de la actividad enzimática. El factor de coagulación VIII funciona como catalizador enzimático que acelera las reacciones que culminan en la generación de trombina. El factor IXa se une al Factor VIIIa en un ambiente lipídico rico en factor tisular y forma un complejo llamado «diezasa intrínseca», el cual genera trombina con una eficiencia 10 veces mayor que la de los FVIII y FIX por separado. Este complejo también supera a la «diezasa extrínseca», rica en FVIIa, en un orden de 50 veces para

activar al FX. Esta capacidad de magnificar, controlar y mantener la generación de trombina según los requerimientos fisiológicos no la pueden alcanzar los pacientes hemofílicos debido a la ausencia de los FVIII o FIX. (García-Chavéz, J., 2013) (Ver Anexo no. 1)

Este trastorno se trasmite de forma autosómica recesiva ligada al cromosoma X por lo cual se manifiesta clínicamente en varones (Ver Anexo no. 2). Se producen por mutaciones del gen del factor VIII (FVIII), en posición Xq28 o del factor IX (FIX) en posición Xq27. Las alteraciones cromosómicas son, generalmente, mutaciones puntuales en 46% de los casos, re arreglos (inversiones) en 42%, deleciones en 8%, y mutaciones no identificadas en 4%. (Guía Clínica AUG Hemofilia , 2013)

DIAGNÓSTICO

Para la determinación de hemofilia en el paciente pediátrico se cuenta con tres pilares de diagnósticos que se basan en la anamnesis o historia clínica detallada, principalmente en los antecedentes familiares con trastorno de coagulación; semiología o examen físico que se representa por sitios de sangrado en articulaciones, y estudios de laboratorio y gabinete que confirman el diagnóstico definitivo al presentarse deficiencia del factor cuantitativo. (García Chavez & Majluf-Cruz, 2013)

Con respecto a la anamnesis se debe interrogar sobre antecedentes familiares hemorrágicos, puesto que se reporta que en el 70% de casos tienen antecedentes familiares, aunque la ausencia del mismo no descarta que el paciente pueda padecer dicha patología. (Diagnóstico y

Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012). Así mismo se debe indagar sobre la edad de inicio de los síntomas, los cuales se indica se producen entre el primer y segundo año de vida, relacionado con el inicio de la deambulación por la afección de articulaciones. Esto principalmente en pacientes con hemofilia severa ya que los pacientes con fenotipo leve y moderado pueden pasar la mayor parte de su vida sin eventos de hemorragia y levantar sospecha diagnóstica únicamente al ser sometidos a un reto hemostático importante. Entre otros antecedentes se debe evaluar el consumo excesivo de medicamentos que pueden conllevar a manifestaciones de sangrado, como anti agregantes plaquetarios para descartar que la hemorragia sea por alteración de hemostasia primaria, e interrogar sobre la presencia de hemorragias o equimosis espontáneas o desencadenados por eventos traumáticos, presencia de epistaxis de duración prolongada o recurrente, así como evaluar el tiempo de evolución del sangrado, ya que un antecedente familiar positivo y un tiempo de evolución prolongado se relaciona con trastorno hereditario como lo es esta patología. (Protocolo Clínico para tratamiento con profilaxis de personas con Hemofilia A severa sin inhibidores, 2015). Es además importante considerar la utilidad del Cuestionario Pediátrico de Sangrado para la evaluación del paciente con historia de hemorragias o micro hemorragias mucocutáneas. (Mittal, 2015) (Ver anexo. No.3)

En relación al examen físico, la hemofilia se caracteriza por la presencia de hemorragia inversamente proporcional a la deficiencia del factor de coagulación afectado, presentándose en cualquier región del organismo, siendo la principal manifestación clínica de la enfermedad la hemorragia intra articular o hemartrosis en un 65 -80% de los casos, siendo la articulación de rodilla, tobillo y codo las más

afectadas; seguido por la hemorragia en músculos en 10-20% de los casos. (Protocolo Clínico para tratamiento con profilaxis de personas con Hemofilia A severa sin inhibidores, 2015). El dolor, calor, inflamación, y crepitación en la articulación son característicos en hemartrosis, siendo la inmovilidad articular y debilidad muscular manifestaciones de patología crónica. Se refiere que la hemorragia no se evidencia inmediatamente a la lesión, sino que se presenta de forma tardía posterior al traumatismo, y se puede representar también por equimosis, hematuria, hemorragia gastrointestinal, hematomas en sitios de punción de inmunización, y hemorragia en sistema nervioso central que es la manifestación más grave de esta enfermedad. (García Chavez & Majluf-Cruz, 2013)

Entre los estudios de gabinete o exámenes complementarios se debe realizar hematología la cual se puede encontrar normal o presencia de deficiencia de hierro o bien con anemia franca dependiendo del grado de severidad del sangrado del paciente. El coagulograma básico que incluye el tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombina (TT), tiempo de hemorragia (TH), los cuales se evidencian en parámetros normales. (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012). El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el cual mide la capacidad de generar un coágulo por actividad de los factores VIII, IX, XI, XII y XIII. Es por definición el que se ve afectado, se reporta prolongado, es decir por encima de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad (Juan Marco). Este último corrige al adicionar plasma normal a la prueba lo que indica una deficiencia congénita del factor y descarta la presencia de inhibidores para factor VIII o IX según sea el caso. Se debe tener en cuenta que el diagnóstico definitivo se realiza midiendo el nivel funcional del Factor VIII para hemofilia A o Factor IX para hemofilia B cuyo valor

normal se encuentra entre 50-150%. (García Chavez & Majluf-Cruz, 2013). El tipo de ensayo que se utilice para la valoración de los niveles de FVIII o FIX pueden cambiar de acuerdo a si utiliza el ensayo coagulométrico o bien el ensayo criogénico. Actualmente el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en las unidades donde realiza medición de Factor VIII y IX, lo realiza únicamente con ensayo coagulométrico.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento del paciente hemofílico es prevenir y tratar las hemorragias. Actualmente, el tratamiento de la Hemofilia tanto A como B se ve limitado únicamente a la sustitución exógena de los factores de coagulación deficientes o el uso de terapias de esquivamiento para los pacientes con inhibidores. En el futuro cercano las alternativas terapéuticas del paciente con hemofilia se expandirán. Esto debido al desarrollo de anticuerpos monoclonales que interfieren en diferentes momentos de la actividad hemostásica, la terapia de transferencia génica, entre otros, sin embargo estos tratamientos se encuentran aún en desarrollo.

No farmacológico

El tratamiento no farmacológico es esencial para asegurar una adecuada salud articular y mantener una óptima función del aparato músculo esquelético. Así mismo se ve dirigido hacia la promoción de la salud oral, nutricional, medicina del deporte y social de los pacientes.

Se debe fomentar la práctica de actividades físicas para promover una buena condición física y un desarrollo neuromuscular normal enfatizando el fortalecimiento muscular, coordinación, estado y funciones físicas.

Las actividades físicas que deben evitarse en estos pacientes son deportes de contacto y alto impacto articular (incluyendo fútbol y artes marciales) y deberán fomentarse actividades como natación y ciclismo. (Guías para el Tratamiento de la Hemofilia , 2012)

Debe promoverse el ejercicio esquematizado, supervisado y realizado con el equipo protector adecuado, asimismo un monitoreo de peso, para evitar sobrepeso y obesidad para minimizar la carga e impacto articular.

Evidencia Nivel 2

Para los pacientes que presentan disfunciones músculo esqueléticas importantes se deben fomentar los ejercicios con peso para promover el desarrollo y mantenimiento de una buena densidad ósea y desarrollo muscular. (Guías para el Tratamiento de la Hemofilia , 2012)

Evidencia Nivel 3

La higiene oral es esencial en el paciente con hemofilia, especialmente para prevenir enfermedades periodontales y caries dentales ya que ambos predisponen a gingivorragias importantes. Evaluaciones dentales y orales deben ser llevadas a cabo con regularidad, de no menos de 2 veces al año, desde el momento de la dentición en el lactante.

Los dientes deben ser cepillados al menos dos veces al día con un cepillo de cerdas suaves y debe utilizarse rutinariamente hilo dental. Para asegurar un adecuado fortalecimiento dental, debe además utilizarse una pasta dental que contenga flúor.

Nivel de Evidencia 3

Idealmente cada paciente debe portar una identificación que notifique en caso de urgencias el diagnóstico, clasificación y tratamiento recibido. Es además recomendable que tanto pacientes como sus familiares cercanos tengan adecuada educación en salud y acompañamiento psicológico con respecto al tema.

Nivel de Evidencia 3

La fisioterapia supervisada con el objetivo de preservar la fuerza muscular y habilidad funcional es una parte importante del manejo del paciente hemofílico. Es recomendable la administración profiláctica de factores de coagulación antes de las sesiones de fisioterapia y la profilaxis secundaria puede ser necesaria en casos de sangrados secundarios a fisioterapia. (Sirivastava, A. , 2012)

Evidencia Nivel 2

La mejor forma de atender las necesidades de los familiares y pacientes con diagnóstico de hemofilia se basa en un cuidado integral coordinado a cargo un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, (hematólogo, traumatólogo y ortopedista, fisioterapeuta, pediatra general, enfermera pediátrica, odontólogo, genetista, nutricionista, especialista en dolor crónico, psicólogo, trabajadora social, químico farmacéutico, fisiatra) para velar por una adecuada calidad de vida del paciente. Los pacientes deberán tener una

consulta con el equipo multidisciplinario cada 6 meses, o por lo menos una vez al año. (Guías para el Tratamiento de la Hemofilia , 2012)

Nivel de Evidencia 5

Entre otro tratamiento coadyuvante se identifica la terapia con hielo en el sitio afectado, ya que alivia el dolor y reduce la extensión de la hemorragia al fomentar la vasoconstricción. Las aplicaciones en un período entre 24 a 48 horas, pueden ayudar a controlar el dolor y volumen de sangrado. Asimismo se recomienda el reposo absoluto, y método de inmovilización indicado según articulación afectada. (Rodriguez, 2008)

Farmacológico

El tratamiento actual para el paciente hemofílico es basado en el reemplazo o administración del factor deficiente del paciente, existen diversos esquemas de tratamiento entre los cuales se reconocen profilaxis primaria, profilaxis secundaria, tratamiento a demanda, y tratamiento con pacientes con inhibidores.

El objetivo principal del tratamiento profiláctico es minimizar el número y severidad de hemartrosis, logrando que el paciente con hemofilia severa mantenga niveles de actividad del factor deficiente similares a aquellos con hemofilia leve o moderada. Esto con el objetivo de prevenir o reducir la discapacidad músculo esquelética secundaria a artropatía hemofílica y mejorar la calidad de vida del paciente pediátrico. Y por ende llevar al paciente con hemofilia a una vida adulta

productiva e integral. (Ver Anexo No. 4) (Coppola, Antonio. , 2008)

Profilaxis Primaria:

Se define como una terapia a largo plazo, regular y continua, de no menos de 46 semanas al año y que inicie antes del inicio del daño articular; que comienza antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente o antes de los 2 años.

(Guía Clínica AUG Hemofilia , 2013)

Es más efectiva cuando se inicia antes de los 30 meses de vida, con actividad del factor plasmático $<2\%$ y sin presencia de daño articular. (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012)

El esquema escalonado según Esquema Canadiense se inicia utilizando dosis de factor VIII a 50 UI/kg una vez por semana, seguido por 30 unidades por kilogramo día, dos veces por semana, y posteriormente 25 UI/kg/ día , tres veces por semana, incrementando 5 UI /kg / día cuando presente una hemartrosis espontánea. (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012)

En pacientes con diagnóstico de Hemofilia B, se administra factor IX a dosis de 30 UI/Kg de peso corporal una vez a la semana. Y se hacen incrementos de acuerdo a las manifestaciones de sangrado en frecuencia y aumento de la dosis.

Profilaxis Secundaria:

Se define la terapia con factor de reemplazo en forma periódica, programada y a largo plazo, por lo menos 46 semanas al año, en pacientes quienes presentan más de dos hemorragias en una misma articulación o evidencia clínica de lesión (artropatía) y episodios hemorrágicos recurrentes que demandan tratamiento hospitalario. Así mismo se evidencia afección de la calidad de vida y ausentismo escolar, por hospitalización prolongada. El objetivo de esta terapia es disminuir la progresión de la artropatía y los episodios hemorrágicos, lo que mejora la movilidad, disminuye el dolor, y mejora la calidad de vida, aunque no se revierta el daño articular. (López Fernández, 2016)

La dosis de Factor VIII en profilaxis secundaria es de 25 a 30 UI/ Kg/día dos a tres veces por semana. En pacientes con diagnóstico de Hemofilia B, se administra factor IX a dosis de 30 UI/Kg de peso corporal dos veces a la semana. (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012)

Profilaxis Terciaria: se conoce como el tratamiento regular continuo con aplicación de terapia durante 52 semanas al año, 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. (World Federation of Hemophilia , 2012)

Profilaxis intermitente o Periódica se define la terapia que se aplica para prevenir hemorragias durante períodos que no excedan 45 semanas por año, normalmente en el contexto de pacientes que deben recibir terapia quirúrgica y no se

cuenta limitado para el paciente con fenotipo severo como el los otros tipos de profilaxis. (Guías para el Tratamiento de la Hemofilia , 2012)

Inhibidores Positivos

Los inhibidores son anticuerpos (anti- factor) neutralizantes que interfieren con la función del factor FVIII o el Factor IX. En un 30% de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa se presenta anticuerpos o inhibidores en la terapéutica con factor VIII, principalmente en las primeras 50 exposiciones del factor. En pacientes con diagnóstico de hemofilia B este porcentaje es mucho menor, reportado entre 5 y 14%. La presencia de estos inhibidores sigue siendo la complicación más severa en el tratamiento de esta patología. (Coppola. A, 2010)

Los pacientes pediátricos con mayor riesgo de inhibidores positivos son aquellos con antecedente familiar de inhibidores, personas de raza negra, y pacientes con tratamiento prolongado o que requieran dosis altas de factor VIII. Pacientes con presencia de antecedes descritos y falta de respuesta al tratamiento se debe siempre realizar estudios para descartar de inhibidores positivos (Coppola, 2010)

Para el diagnóstico de inhibidores se debe realizar el ensayo de Bethesda modificado por Nijmegen, prueba que determina la fuerza (título) del inhibidor. La cantidad del inhibidor de la sangre se cuantifica en unidades Bethesda (BU), se conoce como título alto > de 5 BU, y título bajo < de 5 BU. Así mismo se puede clasificar en inhibidores de alta respuesta aquellos pacientes que tienen por lo menos en una ocasión títulos > de 5 BU, y los inhibidores de baja respuesta, son aquellos

pacientes que siempre han presentado títulos < 5 BU. (World Federation of Hemophilia , 2012)

Tratamiento con Inmune Tolerancia o Tolerancia Inmune (IT)

La Inmunotolerancia es una estrategia que persigue desensibilizar el sistema inmunológico de los pacientes frente el FVIII o al FIX mediante una exposición intensiva y repetida a estos factores que actúan como antígenos y que desencadenan la respuesta inmune de defensas del organismo.

Los pacientes con inhibidor de alta respuesta (>5 UB) deben tratarse con agentes tipo puente o esquivamiento (bypass) factor VIIa Recombinante y concentrado de complejo Protrombínico activado (CCPa). Según estudio de Konke y Cole, del año 2007. Estos agentes se pueden utilizar en terapia a demanda como en esquema profilaxis con adecuada eficacia y efectividad. Para esquemas de profilaxis se puede utilizar factor VIIa en una dosis de 90 a120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ lo cual disminuye el riesgo de hemorragia en un 45 -59% sin embargo tiene el inconveniente que el tratamiento debe administrarse diariamente por su vida media sumamente corta. Nivel de Evidencia 4 (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012)

Se evidencia también que la administración de concentrado de complejo Protrombínico activado con una dosis de 50-100 UI/ kg, tres veces por semana, disminuye el riesgo de hemorragia en un 85%, mejorando así la calidad de vida del paciente sin embargo existe el riesgo teórico de que al

tener en su configuración factor VIII o IX, éstos podrían continuar estimulando o incrementando la generación de inhibidores. Nivel de evidencia 3 (Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, 2012) (Gringeri, 2011)

Ambos productos son eficaces y efectivos en el control de la hemorragia para tratamiento a demanda o profilaxis pre quirúrgica en pacientes con hemofilia A y B. (Zhou, 2012)

ESTUDIO DE INHIBIDORES

Es de importancia no solo conocer dosis de profilaxis de inhibidores si no el momento en el cual deben realizarse estudios de inhibidores, tal es el caso de todo paciente con historia familiar de inhibidores/ mutación de alto riesgo: Después de las primeras 10, 20, 30, 40 y 50 primeras exposiciones; pacientes con antecedente de hemofilia B y que presenten reacción alérgica, o después de las 150 exposiciones posteriores a las primeras 50 y 1 a 2 veces al año. Y todo paciente que vaya a ser expuesto a cirugías o procedimientos invasivos. (British Journal of Haematology, 2013)

RECOMENDACIONES GENERALES

Estudiar antecedentes familiares e historia clínica de pacientes con hemorragias prolongadas y recurrentes para obtener un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. La mujer con antecedentes familiares de hemofilia con un hijo con hemofilia se define como portadora. La mujer sin antecedentes familiares de hemofilia pero con más de un hijo con hemofilia también es portadora de la enfermedad. La mujer sin antecedentes familiares con un hijo con hemofilia con niveles de Factor VIII o IX menores de 30% y diátesis hemorrágica se define como portadora al igual que la mujer con antecedentes familiares de hemofilia sin hijos hemofílico

pero con cualesquiera de estas dos condiciones. Se debe buscar implementar el estudio genético para determinar el genotipo de los pacientes con hemofilia. Y a su vez hacer el estudio de portadoras para las madres de niños con hemofilia y a las mujeres en edad fértil que tengan antecedentes familiares de hemofilia.

Determinar según los valores de Factor VIII o IX el riesgo y clasificación según grado de severidad del paciente pediátrico con diagnóstico de hemofilia en Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Conocer conceptos básicos sobre profilaxis primaria, secundaria, terciaria e intermitente para una implementación oportuna en cada paciente.

Identificar a pacientes hemofílicos con inhibidores positivos para poder iniciar tratamiento alternativo con factor VIIa Recombinante y concentrado de complejo Protrombínico activado (CCPa) que son los tratamientos actuales aprobados para estos pacientes. Tomando en cuenta que el futuro cercano las terapias innovadoras que no consisten en terapias sustitutivas o de esquivamiento podrían ser buenas alternativas terapéuticas para estos pacientes.

Conocer y difundir instrumento para estandarizar esquema de tratamiento de hemofilia en pediátricos en las Unidades Periféricas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

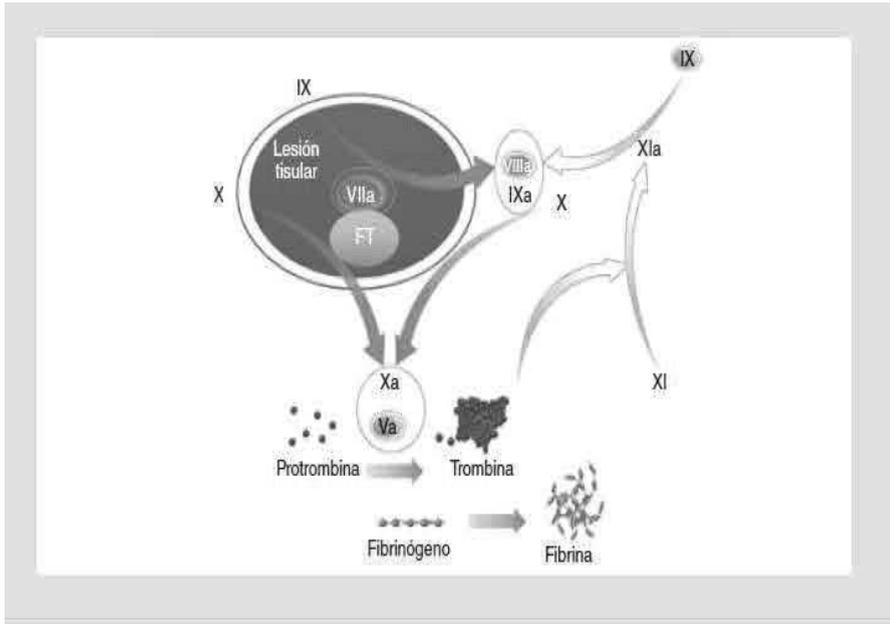
PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS

La prevención de la enfermedad se puede realizar únicamente conociendo a las portadoras y permitiendo que

estas mujeres conozcan el patrón de herencia de la enfermedad y tengan consejo genético. Al paciente con hemofilia por mutación espontánea, que corresponde a un tercio de los casos, se le debe de dar consejo genético también en el momento oportuno. Una vez con el diagnóstico de hemofilia, es de reconocer que no existe una prevención para evitar la enfermedad, sin embargo posterior al diagnóstico el objetivo de la terapéutica es prevenir hemartrosis, tratar las hemorragias, evitar complicaciones, y brindar una mejor calidad de vida del paciente.

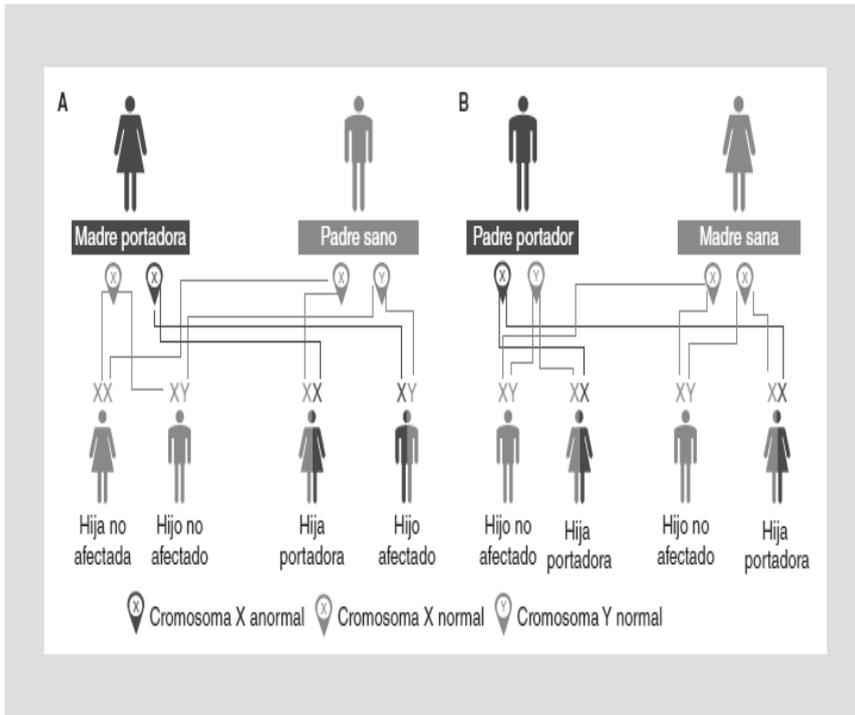
5. ANEXO:

Anexo no. 1



(García-Chavéz, J., 2013)

Anexo no. 2

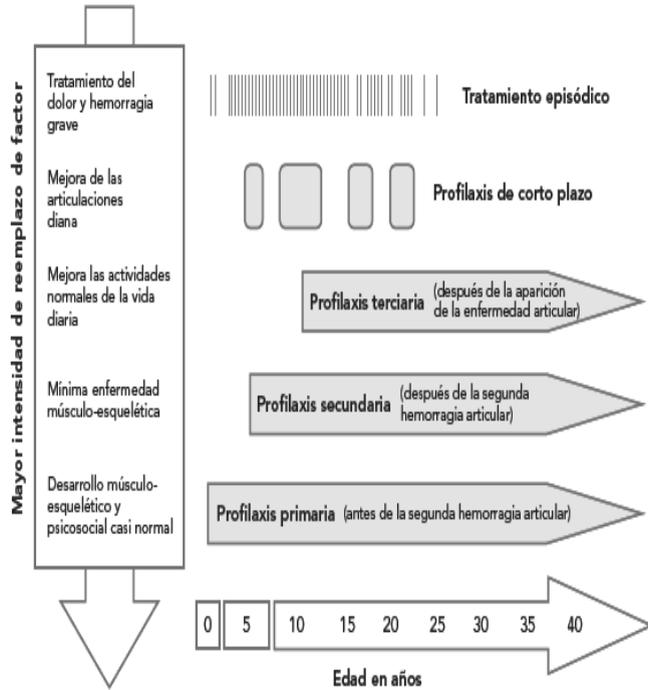


(García-Chavéz, J., 2013)

Anexo no. 3

Score	-1	0	1	2	3	4
Symptom						
Epistaxis	-	No or trivial (≤ 5 per year)	>5 per year OR >10 minutes duration	Consultation only	Packing, cauterization or antifibrinolytics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Cutaneous	-	No or trivial (≤ 1 cm)	>1 cm AND no trauma	Consultation only	-	-
Minor wounds	-	No or trivial (≤ 5 per year)	>5 per year OR >5 minutes duration	Consultation only or Steri-strips	Surgical hemostasis or antifibrinolytics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	-	No	Reported at least once	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Gastrointestinal tract	-	No	Identified cause	Consultation or spontaneous	Surgical hemostasis, antifibrinolytics, blood transfusion, replacement therapy or desmopressin	-
Tooth extraction	No bleeding in at least 2 extractions	None done or no bleeding in 1 extraction	Reported, no consultation	Consultation only	Resuturing, repacking or antifibrinolytics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Surgery	No bleeding in at least 2 surgeries	None done or no bleeding in 1	Reported, no consultation	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	-	No	Reported or consultation only	Antifibrinolytics or contraceptive pill use	D&C or iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy, desmopressin or hysterectomy
Post-partum	No bleeding in at least 2 deliveries	No deliveries or no bleeding in 1 delivery	Reported or consultation only	D&C, iron therapy or antifibrinolytics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin	-
Muscle hematoma	-	Never	Post-trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring replacement therapy or desmopressin	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	-	Never	Post-trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring replacement therapy or desmopressin	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Central nervous system	-	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention
Other *	-	No	Reported	Consultation only	Surgical hemostasis, antifibrinolytics or iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin

Anexo no. 4



Adaptado de Blood Transfus del 6 de septiembre de 2008, Suppl 2:s4-11.

(Guía Clínica AUG Hemofilia , 2013)

6. GLOSARIO

Agentes de Punteo o esquivamiento (bypass): son factores que generan trombina en ausencia de factor VIII o IX y están indicados en hemofilia con inhibidores.

Artropatía: Daño articular crónico secundario a hemartrosis recurrente.

Factores de la coagulación derivados del plasma (dp o hemoderivados): productos obtenidos mediante procesos industriales y sometidos a inactivación viral para el tratamiento de la hemofilia.

Factor VIII: Derivado plasmático o recombinante utilizado para el tratamiento de hemofilia A.

Factor IX: Derivado plasmático o recombinante utilizado para el tratamiento de hemofilia B.

Hemartrosis: Hemorragia de una articulación.

Hemofilia: Enfermedad hemorrágica, hereditaria ligada al cromosoma X por deficiencia de FVIII (Hemofilia A) o a la deficiencia de FIX (Hemofilia B).

Hemofilia Grave: Actividad de FVIII o IX menor a 1 UI/dl o <1%.

Hemofilia Leve: Actividad de FVIII o IX de 5 a 40 UI/dl o > 5-40%.

Hemofilia Moderada: Actividad de FVIII o IX >1 y <5 UI/dl o $> 1-5\%$.

Hemostasia: Cese de una Hemorragia.

Inhibidores: Aloanticuerpos contra uno de los factores de la coagulación, bloqueando la actividad del factor que se transfunde.

Profilaxis Primaria: terapia a largo plazo, regular y continua, de no menos de 46 semanas al año y que inicie antes del inicio del daño articular; que comienza antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente o antes de los 2 años.

Profilaxis Secundaria: terapia con factor de reemplazo en forma periódica, programada y a largo plazo, por lo menos 46 semanas al año, en pacientes quienes presentan más de dos hemorragias en una misma articulación o evidencia clínica de lesión (artropatía) y episodios hemorrágicos recurrentes que demandan tratamiento hospitalario.

Profilaxis Terciaria: tratamiento regular continuo con aplicación de terapia durante 52 semanas al año, que comienza a aplicarse a continuación del inicio de la enfermedad articular.

Unidades Bethesda: Unidad de medición de un anticoagulante o inhibidor circulante contra el factor VIII o IX de la coagulación

7. ABREVIATURAS

BU	Unidades Bethesda
CCPa activado	concentrado de complejo Protrombínico
FVII	Factor VIII
FIX	Factor IX
FVIIa	Factor VIIa Recombinante
IT	Inmunotolerancia
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TP	Tiempo de protrombina

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A, C. B. (2012). Fisiopatología y trastornos de coagulación hereditarios más frecuentes . *Servicio de Pediatría del Hospital de Móstoles, Madrid* . Madrid, España.

British Journal of Haematology. (2013). 160. 153-170.

Coppola, A. S. (2010). Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia*, 13-19.

Coppola, Antonio. . (2008). Pharmacy Prophylaxis in children with haemophilia . *Blood Transfusion* , 4-11.

Coppola, A, E. a. (2010). Understanding inhibitor development in haemophilia A: . *Haemophilia* , 13-19.

Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica. (2012). *Evidencia y Recomendaciones Actualización 2012*. Delegación Cuauhtemoc, México Distrito Federa.

García Chavez, J., & Majluf-Cruz, A. (2013). Hemofilia. *Gaceta Médica de México*, 311-312.

García-Chavéz, J. (2013). Hemofilia. Distrito Federal, México.

Gringeri, A. E. (2011). Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*.

- Guía Clínica AUG Hemofilia . (2013). *Serie Guías Clínicas MENSA, 2013*. Chile .
- Guía de Tratamiento de Hemofilia . (Junio de 2011). *Consenso de Médicos especialistas en Hemofilia de la República de Argentina* . Buenos Aires, Argentina .
- Guías para el Tratamiento de la Hemofilia . (Julio de 2012). Montreal , Canadá : Federación Mundial de Hemofilia .
- Juan Marco, M. L. (s.f.). *Hemostasia y trastornos Hemorrágicos*. Valencia, Brasil: Servicio de Hematología y Hemoterapia . Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.
- López Fernández, M. E. (2016). Thrombosis and Haemostasis . *Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with Haemophilia and inhibitors*. España : Schattauer .
- Mittal, N. e. (2015). Utility of a Pediatric Bleeding Questionnaire as a Screening Tool for Von Willebrand Disease in Apparently Healthy Children. *HHS Public Access*, 806 - 811.
- Protocolo Clínico para tratamiento con profilaxis de personas con Hemofilia A severa sin inhibidores. (Marzo de 2015). Colombia , Colombia .
- Rodríguez, M. C. (Abril de 2008). Las hemorragias Articulares (Hemartrosis) en Hemofilia . Canada : Federación Mundial de Hemofilia .

Srivastava, A. . (6 de June de 2012). Haemophilia. *Guidelines for the manegement of hemophilia*. Velore, India.

World Federation of Hemophilia . (6 de Julio de 2012). *Guiás del tratamiento de Hemofilia* . Montreal , Quebec , Canada .

Zhou, Z. E. (2012). Efficacy of bypassing agents in patients with hemophilia and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Elsevier*.



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

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

