



Artículo Especial

Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de Hemofilia en el Seguro Social del Perú (EsSalud)

Clinical practice guideline for diagnosis and treatment of Hemophilia in the Peruvian Social Security (EsSalud)

Celina Herrera-Cunti^(1,a,b), Carolina J. Delgado-Flores^(2,c), David García-Gomero^(2,a), Alvaro Taype-Rondan^(2,3,a,d), Gloria Chumpitaz-Anchiraico^(4,a,b), Rommel Yanac-Ávila^(5,a,b), Carmen Del Villar-Alarcón^(1,a,b), Stefany Salvador-Salvador^(2,e), Lourdes Carrera-Acosta^(2,f)

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.144.1464>

RESUMEN

Introducción: El presente artículo resume la guía de práctica clínica (GPC) para diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social del Perú (EsSalud). **Objetivo:** Proveer recomendaciones clínicas basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia en EsSalud. **Material y Métodos:** Se conformó un grupo elaborador de la guía (GEG) que incluyó médicos especialistas y metodólogos, el cual formuló preguntas clínicas. Se realizaron búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas y -cuando fue considerado pertinente- estudios primarios en PubMed durante el 2020 y 2021. Se seleccionó la evidencia para responder cada una de las preguntas clínicas formuladas. Se evaluó la certeza de la evidencia usando la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). En reuniones de trabajo periódicas, el GEG usó la metodología GRADE para revisar la evidencia y formular las recomendaciones. La GPC fue revisada por expertos externos previa a su aprobación. **Resultados:** La GPC abordó 09 preguntas clínicas de diagnóstico y tratamiento. En base a dichas preguntas se formularon 05 recomendaciones (01 fuerte y 04 condicionales), 51 puntos de buena práctica clínica, y 02 flujogramas. **Conclusión:** Se emitieron recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de personas con hemofilia.

Palabras Clave: Hemofilia; Guía de Práctica Clínica; Enfoque GRADE; Medicina Basada en la Evidencia (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: This article summarizes the clinical practice guide (CPG) for diagnosis and treatment of hemophilia in the Social Security of Peru (EsSalud). **Objective:** To provide evidence-based clinical recommendations for the diagnosis and treatment of hemophilia in EsSalud. **Material and Methods:** A guideline development group (GDG) was formed, which included specialist physicians and methodologists, who formulated clinical questions. Systematic searches of systematic reviews were conducted and -when deemed relevant- primary studies in PubMed during 2020 and 2021. Evidence was selected to answer each of the proposed clinical questions. The certainty of evidence was assessed using the *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) methodology. In periodic working meetings, the GEG used the GRADE methodology to review the evidence and formulate

FILIACIÓN

1. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú.
2. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud, Lima, Perú.
3. Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.
4. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
5. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú.
- a. Médico cirujano.
- b. Especialista en hematología.
- c. Químico Farmacéutico.
- d. Maestro en ciencias en investigación epidemiológica.
- e. Licenciada en obstetricia.
- f. Médico cirujano, especialista de gestión en salud.

ORCID

1. Celina Herrera-Cunti / [0000-0002-1351-7872](https://orcid.org/0000-0002-1351-7872)
2. Carolina J. Delgado-Flores / [0000-0001-9291-9652](https://orcid.org/0000-0001-9291-9652)
3. David García-Gomero / [0000-0003-1712-1901](https://orcid.org/0000-0003-1712-1901)
4. Alvaro Taype-Rondan / [0000-0001-8758-0463](https://orcid.org/0000-0001-8758-0463)
5. Gloria Chumpitaz-Anchiraico / [0000-0003-3681-8587](https://orcid.org/0000-0003-3681-8587)
6. Rommel Yanac-Ávila / [0000-0001-8745-1610](https://orcid.org/0000-0001-8745-1610)
7. Carmen Del Villar-Alarcón / [0000-0002-5411-5159](https://orcid.org/0000-0002-5411-5159)
8. Stefany Salvador-Salvador / [0000-0002-0248-6644](https://orcid.org/0000-0002-0248-6644)
9. Lourdes Carrera-Acosta / [0000-0002-6852-2601](https://orcid.org/0000-0002-6852-2601)

CORRESPONDENCIA

Lourdes del Rocio Carrera Acosta
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud, Lima, Perú
Dirección: Jirón Domingo Cueto 109, Jesús María, Lima, Perú.
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953.

EMAIL

ietsi.gpc@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

FINANCIAMIENTO

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la realización de la guía. CJDF y DGG se encargaron de las búsquedas sistemáticas, la evaluación de calidad de los estudios y la evaluación de la certeza de la evidencia para cada pregunta. CJDF y ATR redactaron la primera versión del artículo. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios encontrados y la formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito; y asumen la responsabilidad por el contenido del artículo.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

recommendations. The CPG was reviewed by external experts before its approval. **Results:** The CPG addressed 09 clinical questions, divided into 02 topics: diagnosis and treatment. Based on these questions, 05 recommendations were formulated (01 strong and 04 conditional), 51 points of good clinical practice, and 02 flow charts. **Conclusion:** Evidence-based recommendations were issued for the diagnosis and treatment of persons with hemophilia.

Keywords: Hemophilia; Practice Guidelines as Topic; GRADE Approach; Evidence-Based Medicine. (Source: DeCS-BIREME).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Saúl Mendoza Ordoñez (especialista en hematología Miembro de la Sociedad Peruana de Hematología del Perú) y al Dr. Miguel A. Escobar (especialista en hematología, profesor de Medicina Interna y Pediatría en el Departamento de Hematología en la University of Texas Health Science Center and McGovern School, y Gulf States Hemophilia & Thrombophilia Center de los Estados Unidos), por la revisión realizada a la presente guía.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 01/12/2021
Aceptado: 28/12/2021

COMO CITAR

Herrera-Cunty C, Delgado-Flores CJ, García-Gomero D, Taype-Rondan A, Chumpitaz-Anchiraico G, Yanac-Avila R, Villar-Alarcón CD, Salvador-Salvador S, Carrera-Acosta L. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de Hemofilia en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 31 de diciembre de 2021 [citado 16 de abril de 2022];14(4):556-71. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1464>

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito, poco común, complejo de diagnosticar y tratar. Esta enfermedad está vinculada al cromosoma X, originado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (hemofilia A) o del factor IX (FIX) (hemofilia B). La deficiencia es el resultado de mutaciones o cambios en uno de los genes que da las instrucciones para producir las proteínas de los factores de la coagulación⁽¹⁾.

La consecuencia principal de esta enfermedad es la discapacidad, y con ello el deterioro progresivo de la calidad de vida desde una edad muy temprana, con limitaciones en el campo laboral y sector productivo. El abordaje integral de esta enfermedad permite mejorar la calidad de vida, la inclusión social y productividad de los ciudadanos⁽²⁾. Lamentablemente, la hemofilia requiere de un manejo interdisciplinario y complejo, generando el incremento de los costos en el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia.

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social del Perú (EsSalud) elaboró la guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias para el diagnóstico, y tratamiento de hemofilia, cuyas recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (Tabla 1) serán aplicadas por profesionales de la salud en EsSalud. El presente artículo es un resumen de dicha GPC.

METODOLOGÍA

El proceso para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión "in-extenso", que se encuentra disponible en la página web del IETSI de EsSalud (<https://ietsi.essalud.gob.pe/guias-de-practica-clinica-2>). En resumen, se siguieron las siguientes acciones para la elaboración de la GPC:

Conformación del grupo elaborador de la guía local (GEG): Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos y médicos especialistas en hematología.

Formulación de preguntas: En concordancia con los

objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 9 preguntas clínicas (Tabla 1), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO albergó uno o más desenlaces de interés.

Búsqueda de GPC: Se realizó una búsqueda sistemática de GPC en diferentes repositorios y base de datos. Se encontraron 6 GPC sobre el tema de interés con una adecuada calidad metodológica; sin embargo, no fueron consideradas debido a su antigüedad y a diferencias con el contexto; por ello, se decidió elaborar una GPC de novo.

Búsqueda y selección de la evidencia: Para cada pregunta PICO, se realizó la búsqueda y selección de la evidencia. Para ello, durante el 2021 se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de una GPC previa (mediante la búsqueda sistemática de GPC realizada en el punto anterior) o publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed) (Material Suplementario 1). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable, se escogió una RS para la toma de decisiones, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia: La certeza de la evidencia para cada desenlace de cada pregunta PICO pudo ser alta, moderada, baja, o muy baja (Tabla 2). Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) y se usaron tablas de resumen de evidencias de GRADE (Material Suplementario 2)⁽³⁾. Finalmente, se determinó el nivel de certeza de la recomendación más bajo los desenlaces críticos.

Formulación de las recomendaciones: El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, y formuló recomendaciones fuertes o condicionales (Tabla 2) usando la metodología GRADE. Para ello, se tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Certeza de la evidencia, 3) Valores y preferencias de los pacientes, 4) Uso de recursos, 4) Impacto en la equidad, 5) Aceptabilidad por parte de los profesionales

de salud y pacientes; y 6) Factibilidad de las opciones en los establecimientos de salud de EsSalud. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG formuló las recomendaciones por consenso o por mayoría simple. Asimismo, para ciertas preguntas que no pudieron ser contestadas con la evidencia actual, el GEG formuló puntos de buenas prácticas clínicas (BPC), basados en la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH 2020)⁽⁴⁾ y del Ministerio de Salud de Chile 2019⁽⁵⁾.

Revisión por expertos externos: La presente GPC fue revisada en reuniones con médicos especialistas representantes de otras instituciones y tomadores de decisiones. Asimismo, su versión in-extenso fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión (mencionados en la sección de agradecimientos). El GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

Actualización de la GPC: La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión.

RECOMENDACIONES

La presente GPC abordó 9 preguntas clínicas, en base a las cuales se formularon 5 recomendaciones (1 recomendación fuerte y 4 recomendaciones condicionales), 51 puntos de buena práctica clínica, y 2 flujogramas (ver Tabla 1 y Figuras 1 y 2).

A continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta clínica, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación. No se incluyó las justificaciones de los puntos de BPC, las cuales se puede leer en el documento in-extenso.

Para cada pregunta, los detalles sobre la búsqueda sistemática se exponen en el Material Suplementario 1. El balance de beneficios daños en forma de tablas *Summary of Findings* (SoF), así como la justificación en extenso de cada decisión en forma de tablas *Evidence to Decision* (EtD), se exponen en el Material Suplementario 2.

Pregunta 1: En pacientes con sospecha de hemofilia A o B, ¿cómo se confirma el déficit de los factores VIII o IX?

El diagnóstico de hemofilia A o B parte de la sospecha clínica por la presentación de hemorragias espontáneas o desproporcionadas, que afecta principalmente a varones jóvenes⁽⁴⁾. Ante estas manifestaciones clínicas es necesario realizar pruebas de laboratorio que incluyen un hemograma completo y un perfil de coagulación, así como la cuantificación de los niveles de los factores de coagulación⁽⁵⁾.

Existen dos metodologías de laboratorio comúnmente utilizadas para la valoración de factores de coagulación: el método coagulométrico y el método cromogénico^(6,7). Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática que no encontró estudios que compararan ambos métodos, y

cumplan con los criterios de inclusión. Por ello, el GEG decidió emitir ocho puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)⁽⁶⁾ y del Ministerio de Salud de Chile⁽⁸⁾, ver Tabla 1.

Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?

Uno de los aspectos más desafiantes del manejo de la hemofilia es el cuidado de un paciente que desarrolla un inhibidor (un anticuerpo dirigido contra el factor infundido que inhibe la función del factor)⁽⁹⁾. Las personas que desarrollan inhibidores tienden con el tiempo a no responder a los concentrados de factor de coagulación de reemplazo para tratar el sangrado o para proporcionar profilaxis contra el sangrado⁽¹⁰⁾. Para el dosaje de anticuerpos se dispone de dos ensayos: el ensayo Bethesda clásico y el ensayo Nijmegen Bethesda que es una metodología modificada de la primera⁽¹¹⁾. Un resultado preciso del dosaje de inhibidores, permitiría una intervención oportuna con el inicio de terapia con agentes bypass⁽¹²⁾.

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS⁽¹³⁾, la cual se eligió por tener una calidad metodológica aceptable.

Hallazgos: La precisión diagnóstica para el valorar la presencia de inhibidores con las pruebas de Nijmegen Bethesda y Bethesda varía sobre la base de los títulos de anticuerpos. A menor título de inhibidores el ensayo Nijmegen podría tener una mayor exactitud, y a títulos más altos ambas pruebas podrían ser intercambiables.

Balance y fuerza: La exactitud de las pruebas para valorar la presencia de inhibidores sería similar para ambas pruebas. Sin embargo, podría ser mayor para Nijmegen Bethesda en el contexto de títulos bajos de anticuerpos. Por tal motivo, se emitió una recomendación **a favor** del uso del ensayo Nijmegen Bethesda. Puesto que la certeza de la evidencia es muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

Además, se consideró relevante emitir cinco puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH⁽⁶⁾, ver Tabla 1.

Pregunta 3. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es la herramienta de elección para valorar la salud articular?

Los instrumentos de la valoración de la salud articular, tanto generales como específicos para la hemofilia, permiten evaluar la naturaleza de las discapacidades físicas y las limitaciones funcionales, y su impacto en la vida de las personas con hemofilia y sus familiares⁽²⁾.

Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática, sin encontrar estudios que cumplan con los criterios de inclusión. Por ello, se decidió emitir cuatro puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH⁽⁶⁾, ver Tabla 1.

Pregunta 4. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuáles es el estudio de imágenes de elección para la valoración de sangrado?

Para la valoración del sangrado en los pacientes con hemofilia, es necesario el estudio mediante imágenes, con la finalidad de identificar la zona del sangrado, tomar las medidas terapéuticas necesarias para reducir el sangrado, y evaluar el compromiso del estado articular⁽⁶⁾. Para esta pregunta, se evaluó las subpoblaciones de pacientes con hemofilia con sospecha de sangrado articular, y de pacientes con hemofilia con sospecha de sangrado intracraneal o intraabdominal o intramuscular.

Subpoblación de pacientes con hemofilia con sospecha de sangrado articular.

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS⁽¹⁴⁾, la cual se utilizó como cuerpo de la evidencia para esta pregunta.

Hallazgos: La RS incluida encontró que la exactitud diagnóstica (área bajo la curva, sensibilidad y especificidad para evaluar la sospecha del sangrado) fue óptima para la prueba diagnóstica mediante ecografía, permitiendo identificar hipertrofia sinovial y hemosiderina, hemartrosis, quistes subcondrales y líquidos en las articulaciones; esto teniendo como prueba de referencia la resonancia magnética nuclear (RMN).

Balance y fuerza: La exactitud diagnóstica de la prueba de imágenes con ecografía fue muy óptima. Por ello, la dirección fue *a favor* de su uso. Puesto que la certeza de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue *condicional*.

Subpoblación de pacientes con hemofilia con sospecha de sangrado intracraneal o intraabdominal o intramuscular.

Para esta subpoblación se realizó una búsqueda sistemática, sin embargo, no se encontraron estudios que cumplan con los criterios de inclusión. Por ello, se consideró relevante emitir dos puntos de BPC adaptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH⁽⁶⁾, ver Tabla 1.

Pregunta 5. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el tratamiento profiláctico?

La terapia episódica se refiere a la administración del factor de coagulación como respuesta ante la presencia de sangrado^(6,15). Por otro lado, la terapia profiláctica se define como la administración intravenosa periódica de factor de coagulación en ausencia de hemorragia, con la finalidad de reducir el riesgo de hemorragia y sus complicaciones⁽¹⁶⁾. Las recomendaciones de las guías disponibles se basan principalmente en consensos de expertos o revisiones sistemáticas con serias limitaciones. Las GPC de países de ingresos bajos o medios como el Perú⁽²⁾ y Colombia⁽¹⁷⁾ recomiendan el uso de la terapia episódica, considerando que los costos y cargas de la profilaxis son altos. En ese sentido, con esta pregunta clínica se busca actualizar la evidencia disponible, y evaluar los efectos y costos del tratamiento con factor de coagulación en pacientes con hemofilia.

Para esta pregunta se evaluaron por separado los pacientes con hemofilia sin inhibidores y con inhibidores.

Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron dos RS^(18,19). Una fue excluida debido a su antigüedad (realizada hace más de 9 años). Se eligió una debido a su adecuada calidad metodológica⁽¹⁸⁾, la cual fue actualizada, encontrando cuatro ECA adicionales⁽²⁰⁻²³⁾.

Beneficio: La evidencia incluida mostró que el tratamiento profiláctico redujo la tasa anualizada de sangrado, la tasa anualizada de hemorragia articular, el puntaje de salud articular con hemofilia 2.1, y el riesgo de hallazgos radiográficos, en comparación con el tratamiento episódico. Por otro lado, el efecto del tratamiento profiláctico en la puntuación de Pettersson y la calidad de vida aún es incierto, en comparación con el tratamiento episódico.

Daños: La frecuencia de los eventos adversos (desarrollo de inhibidores, infección relacionada con dispositivos de acceso venoso central) fue similar entre el tratamiento profiláctico y episódico.

Balance y fuerza: Debido a que el tratamiento profiláctico presentó beneficios, sin daños significativos, se emitió una recomendación *a favor* de su indicación. Puesto que la certeza de la evidencia fue baja y los costos de implementación son grandes, se estableció que se debe realizar la valoración individualizada del paciente (teniendo en cuenta el fenotipo hemorrágico, estado articular, farmacocinética individual, la autoevaluación y preferencias del paciente), previo a la instauración del tratamiento profiláctico en el paciente; emitiéndose una recomendación *condicional*.

Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores
Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS⁽²⁴⁾, la cual se incluyó por tener adecuada calidad metodológica.

Beneficio: La evidencia incluida mostró que el tratamiento profiláctico redujo la tasa anualizada de sangrado y de hemorragia articular, comparado frente al tratamiento episódico. Para la valoración del puntaje de salud articular con hemofilia 2.1, Puntuación de Pettersson, y el riesgo de hallazgos radiográficos se consideraron los resultados descritos para paciente con hemofilia A o B sin inhibidores. Por otro lado, el efecto del tratamiento profiláctico en el mejoramiento de la calidad de vida aún es incierto en comparación con el tratamiento episódico.

Daños: La frecuencia de los eventos adversos (eventos tromboembólicos o complicaciones graves) no se reportó en los estudios incluidos.

Balance y fuerza: Debido a que el tratamiento profiláctico presentó beneficios, aunque no se reportaron los daños, se emitió una recomendación *a favor* de la indicación del tratamiento profiláctico. Puesto que la certeza de la evidencia fue baja y los costos de implementación son grandes, se estableció que se debe realizar la valoración

individualizada del paciente (teniendo en cuenta el fenotipo hemorrágico, estado articular, farmacocinética individual, la autoevaluación y preferencias del paciente), previo a la instauración del tratamiento profiláctico en el paciente; emitiéndose una recomendación **condicional**.

Además, se consideró relevante emitir seis puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH⁽⁶⁾, ver Tabla 1.

Pregunta 6. En pacientes con hemofilia A o B, ¿se debe utilizar el modelo de atención integral?

El modelo de atención integral involucra el trabajo conjunto de un equipo de diversos especialistas, incluyendo: especialistas en Hematología, enfermería, especialistas musculoesqueléticos, especialistas en laboratorio, especialistas psicosociales, y los cuidadores del paciente y la familia⁽⁶⁾. Estos se suelen organizar en un centro de atención de hemofilia y tienen como finalidad mejorar el proceso de abordaje de los pacientes con hemofilia, optimizar los procesos y mejorar desenlaces a mediano y largo plazo⁽²⁵⁾. Por su parte el modelo clásico no integral, se sustenta en la atención centrada en el especialista en hematología, sin involucrar un sistema coordinado de atención y con la priorización de la mejora de objetivos netamente clínicos⁽²⁶⁾.

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS⁽²⁷⁾, la cual fue considerada debido a su adecuada calidad metodológica.

Beneficios: La evidencia incluida mostró que la frecuencia de mortalidad, días perdidos de trabajo, visitas a las salas de emergencia, y daño articular disminuyeron con el uso del modelo de atención integral comparado con el modelo no integrativo.

Daños: No se reportaron desenlaces respecto a los daños, pero los expertos coincidieron en que estos probablemente sean triviales.

Balance y fuerza: Los beneficios sobre la mortalidad, visitas a las salas de emergencia, días perdidos y daño articular fueron grandes con el uso del modelo de atención integral; y los daños probablemente sean triviales. Por ello se optó por emitir una recomendación **a favor** del uso de este modelo. Puesto que la certeza de evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **fuerte**.

Además, se consideró relevante emitir diez puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH⁽⁶⁾, ver Tabla 1.

Pregunta 7. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?

Las hemorragias en los pacientes con hemofilia pueden subclasificarse en hemorragias que conllevan riesgo vital y hemorragias que no conllevan riesgo vital⁽⁸⁾. Las hemorragias que conllevan riesgo vital son aquellas que amenazan a corto

plazo la vida del paciente con hemofilia y que requieren una reposición inmediata de factores de coagulación⁽⁶⁾. Las opciones terapéuticas disponibles en EsSalud son los concentrados de factores VIII y IX; sin embargo, la evidencia no es clara respecto a las dosis que deberían utilizarse.

Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática, no obstante, los estudios encontrados no valoraron las intervenciones disponibles en el sistema de salud. Por este motivo, se decidió emitir tres puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH⁽⁶⁾, ver Tabla 1.

Pregunta 8. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias que no conllevan riesgo vital inmediato?

Las hemorragias espontáneas se pueden dar en diferentes órganos conllevando un riesgo no vital inmediato. Independientemente del tejido que haya sido afectado, este debe ser evaluado por un especialista, en caso se requiera un tratamiento en concreto para el tratamiento de hemorragias relacionadas con tejidos específicos. Para poder detener la hemorragia, prevenir su recurrencia, limitar sus complicaciones y finalmente restaurar, de ser posible, la función del tejido u órgano a su estado previo a la hemorragia, es necesaria su atención inmediata con concentrados de factor de coagulación y dar la oportuna rehabilitación⁽⁶⁾. En ese sentido, esta pregunta clínica busca evaluar cuál es la mejor opción de manejo de las hemorragias con concentrado de factor de coagulación (CFC).

Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática, no obstante, los estudios encontrados no se ajustaron a la pregunta PICO. Por este motivo, se decidió emitir cinco puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH⁽⁶⁾, ver Tabla 1.

Pregunta 9. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo antes, durante y después de una intervención quirúrgica?

Las cirugías y procedimientos quirúrgicos en pacientes con hemofilia deben contemplar el riesgo de sangrado. En tal sentido, será fundamental considerar la administración previa de concentrados de factor VIII o IX y de agentes bypass⁽⁶⁾. De la misma manera, la monitorización de las pérdidas y la cuantificación de los requerimientos sanguíneos⁽²⁸⁾. En un paciente con hemofilia con un abordaje adecuado, el objetivo será mantener sus pérdidas y requerimientos sanguíneos en rangos similares a los de un paciente no hemofílico con una necesidad mínima adicional de concentrado de factores y agentes bypass⁽²⁹⁾. Para lograr este objetivo, la administración de concentrados de factor dependerá del tipo de procedimiento a realizarse, sea cirugía mayor o menor⁽²⁾.

Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática, no obstante, los estudios encontrados no se ajustaron a la pregunta PICO. Por este motivo, se decidió emitir siete puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH⁽⁶⁾, ver Tabla 1.

Tabla 1. Lista de recomendaciones y puntos de Buena Práctica Clínica

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Diagnóstico		
Pregunta 1: En pacientes con sospecha de hemofilia A o B, ¿cómo se confirma el déficit de los factores VIII o IX?		
En varones a cualquier edad, se sospechará de hemofilia en aquellos con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia (considerar que existe un 30% de los pacientes no se asocia a un trastorno hereditario) y/o con hemorragias espontáneas o desproporcionadas, especialmente en caso de hemorragias articulares, hemorragias que no guardan relación con el grado del trauma (subdérmica, intracerebral), hematuria, y hemorragia por extracciones dentales o trauma dentario.	BPC	
En mujeres de cualquier edad, solo se sospechará de hemofilia en poblaciones con un alto índice de matrimonios consanguíneos, o cuando se declare explícitamente el antecedente familiar de un padre hemofílico y una madre potencialmente portadora.	BPC	
En varones y mujeres, la sospecha diagnóstica se formulará siempre que se haya descartado otras enfermedades de la coagulación con un cuadro clínico compatible. Se debe considerar, a la vez, los trastornos genéticos posiblemente asociados a la hemofilia.	BPC	
Ante la sospecha de hemofilia, se solicitará hemograma completo con plaquetas, lámina periférica, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Ante la presencia de TTPA prolongado, se sugiere realizar la prueba de mezcla con lotes de plasma normal (LPN). - Recordar que un resultado de TTPA dentro del rango normal de referencia no permite descartar la presencia de hemofilia A o B leve, pues en algunos de estos casos el TTPA puede estar dentro del rango normal. También es posible que el TTPA este normal en caso de presencia de un inhibidor dependiente del tiempo.	BPC	
El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. Según el nivel del factor de coagulación se puede identificar la gravedad de la hemorragia:		
Item A. Relación de la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación		
Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Severo	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de alteración hemostáticos identificables.
Moderado	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-<40% de lo normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco frecuentes.
Para la investigación de laboratorio de pacientes evaluados debido a la sospecha clínica de hemofilia A, el uso tanto del ensayo coagulométrico (de una etapa) de FVIII como del ensayo cromogénico de FVIII en el diagnóstico inicial, son adecuados siempre que estos estén disponibles.	BPC	
Para la investigación de laboratorio de pacientes evaluados debido a la sospecha clínica de hemofilia B, usar el ensayo coagulométrico (de una etapa) de FIX como prueba para el diagnóstico inicial.	BPC	
Las pruebas para el diagnóstico y seguimiento de la hemofilia deberían ser realizadas por personal con conocimientos y experiencia en pruebas de laboratorio de coagulación, utilizando equipos y reactivos validados para este propósito específico.	BPC	
Pregunta 2: En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?		
En pacientes con hemofilia A o B con sospecha de inhibidores, sugerimos utilizar el ensayo Nijmegen Bethesda para confirmar el diagnóstico de presencia de inhibidores.	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En los siguientes casos indicar la prueba de inhibidores: - De manera periódica, a los pacientes recién diagnosticados con hemofilia A o B, al menos cada 6-12 meses después de iniciar terapia de reemplazo con concentrado de factor de coagulación (CFC), y luego anualmente. Ello considerando exámenes de detección más frecuentes para hemorragias recurrentes o articulaciones diana que ocurren a pesar del reemplazo estándar de factor. - A los pacientes con hemofilia A o B que reciben CFC durante más de 5 días consecutivos, dentro de las 4 semanas posteriores a la última infusión. - A los pacientes con hemofilia A o B que tienen una respuesta deficiente o nula a la terapia de reemplazo con CFC adecuada, o que tienen una recuperación o vida media del factor menor de lo esperado. - A los pacientes con hemofilia A o B que se someten a cirugía o en una respuesta postoperatoria subóptima a la terapia de reemplazo con CFC. - A los pacientes con hemofilia B que desarrollan una reacción alérgica a la terapia con Factor IX, incluida la anafilaxia o el síndrome nefrótico.	BPC	

Continúa

Continúa

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Diagnóstico		
Pregunta 2: En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?		
En los pacientes con hemofilia A, otros posibles factores de riesgo para la presencia de inhibidores son: - Raza: ascendencia africana, negra, o hispana, - Historia familiar de inhibidores, - Genotipo o genes inmunorreguladores, - Severidad de la hemofilia: hemofilia severa, - Uso intensivo de concentrado de factores de coagulación, - Es controversial la hipótesis de que el antecedente de uso de concentrado de factores derivados del plasma o recombinantes sea un factor de riesgo para el desarrollo de inhibidores.	BPC	
Los inhibidores funcionales de la hemostasia que se encuentran con más frecuencia son los anticoagulantes lúpicos, que no están dirigidos contra factores de coagulación específicos y cuya presencia debe excluirse antes de la prueba de inhibidor de factor específico.	BPC	
El límite de cuantificación del ensayo del inhibidor de Nijmegen-Bethesda FVIII es de alrededor de 0,6 UB/mL. Un título de inhibidor de $\geq 0,6$ UB/mL debe considerarse clínicamente significativo en la hemofilia A y de 0,3 UB/mL en la hemofilia B.	BPC	
Un inhibidor de respuesta baja es un inhibidor $\leq 5,0$ UB, mientras que un inhibidor de respuesta alta es un inhibidor $> 5,0$ UB.	BPC	
Pregunta 3: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es la herramienta de elección para valorar la salud articular?		
En pacientes con hemofilia A o B, para evaluar la salud articular (estructura y función corporal), utilizar el puntaje de salud articular de la hemofilia (HJHS 2.1) en población pediátrica y adulta. (Ver HJHS 2.1; página 174; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).	BPC	
En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación imagenológica de la estructura articular, utilizar el puntaje radiológico de Pettersson. (Ver Puntaje radiológico de Pettersson; página 175; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf). - Para la evaluación de los cambios articulares tempranos, es preferible utilizar instrumentos con mayor sensibilidad, como resonancia magnética nuclear (RMN).	BPC	
En pacientes con hemofilia A o B, para evaluar la artropatía hemofílica (derrames articulares, enfermedad articular temprana y enfermedad articular subclínica), utilizar los sistemas de puntuación por ecografía (HEAD-US). (Ver HEAD-US; página 177; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).	BPC	
En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación clínica de la artropatía hemofílica dolorosa, utilizar ecografía musculoesquelética (MSKUS), dado que puede diferenciar el diagnóstico entre hemorragias articulares/musculares e inflamación articular/otros síndromes dolorosos regionales.	BPC	
Pregunta 4: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es el estudio de imágenes de elección para la valoración de sangrado?		
En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación imagenológica del sangrado articular, sugerimos utilizar la ecografía doppler de alta resolución de energía o la ecografía tipo poder.	Recomendación condicional a favor	Muy baja ($\oplus\oplus\oplus\oplus$)
La evaluación del sangrado articular además debe incluir revisión de la historia clínica, examen físico, estado funcional y evaluación del dolor.	BPC	
Ante la sospecha de sangrado en las diferentes zonas corporales, considerar la evaluación médica, tratamiento farmacológico inmediato y hospitalización del paciente. Para el apoyo diagnóstico de imágenes y seguimiento, dependiendo de la zona de sangrado, utilizar las siguientes alternativas imagenológicas:		
Item B. Diagnóstico imagenológico, según la zona de sangrado		
Zona de sangrado	Evaluación imagenológica	
Sangrado intracraneal y/o traumatismo craneal, o sangrado en el sistema nervioso central	Tomografía computarizada o resonancia magnética.	BPC
Sangrado abdominal	Ecografía y/o tomografía computarizada.	
Sangrado gastrointestinal	Endoscopia e imágenes radiológicas.	
Sangrado intramuscular	Ecografía musculoesquelética.	
Sangrado de iliopsoas	Ecografía, tomografía computarizada, o resonancia magnética.	
Sangrado de tejidos blandos, y signos de posible pseudo-tumor	Imágenes radiológicas, ecografía, resonancia magnética, o tomografía computarizada; según corresponda.	

Continúa

Continúa

Enunciado			Tipo *	Certeza **
Profilaxis				
Pregunta 5: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el tratamiento profiláctico?				
En personas con hemofilia A o B severo y moderado con fenotipo hemorrágico, sugerimos indicar tratamiento profiláctico con concentrado de factor VIII o IX, en lugar de tratamiento episódico o a demanda.			Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊕⊖)
En personas con hemofilia A o B con inhibidores de alta respuesta, sugerimos indicar tratamiento profiláctico con agentes bypass, en lugar de tratamiento episódico o a demanda.			Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes con hemofilia A o B severo y moderado con fenotipo hemorrágico, indicar tratamiento profiláctico a dosis altas, intermedias o bajas; según consideración del médico tratante y disponibilidad del concentrado de factor:				
Item C. Tratamiento profiláctico con factor de vida media estándar, definida según su intensidad				
Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B		
Profilaxis con dosis altas	25 - 40 UI FVIII/kg, cada dos días.	40 - 60 UI FIX/kg, dos veces por semana.	BPC	
Profilaxis con dosis intermedias	15 - 25 UI FVIII/kg, tres veces por semana.	20 - 40 UI FIX/kg, dos veces por semana.		
Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, según necesidad)	10 - 15 UI FVIII/kg, dos a tres veces por semana.	10 - 15 UI FIX/kg, dos veces por semana.		
En pacientes con hemofilia A o B con inhibidores de baja o alta respuesta, considere el uso de altas dosis de concentrado de factores (baja respuesta), y de agentes bypass (alta respuesta) como el factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) o el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa).			BPC	
En pacientes con hemofilia A o B, considere dar tratamiento profiláctico de manera individualizada, teniendo en cuenta el fenotipo hemorrágico, estado articular, farmacocinética individual, y autoevaluación del paciente y preferencia. La individualización de la profilaxis significa que, si los pacientes continúan experimentando hemorragias, previo descarte de inhibidores, se considere un régimen de profilaxis escalonado (en dosis / frecuencia o ambos) para prevenir el sangrado.			BPC	
Considere las definiciones de la Federación Mundial de Hemofilia, según el momento en que se inicia la profilaxis con CFC para la hemofilia A o B:				
Item D. Tratamiento profiláctico con CFC, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis.				
Profilaxis primaria	La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.		BPC	
Profilaxis secundaria	Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.			
Profilaxis terciaria	Profilaxis regular continua iniciada después del inicio de enfermedad articular documentada. Profilaxis terciaria normalmente se aplica a la profilaxis iniciada en la edad adulta.			
Para pacientes pediátricos con hemofilia A o B severa, el inicio de la profilaxis debe ser temprano, escalonado comenzando en un régimen de dosis baja (10-15 UI/kg dos o tres veces por semana) y adecuándose según evolución del paciente; antes del inicio de la enfermedad articular e idealmente antes de los 3 años de edad, con el fin de prevenir el avance espontáneo y hemorragias, incluyendo hemartrosis.			BPC	
Para adolescentes y adultos con hemofilia A o B que muestran evidencia de daño articular y aún no han recibido profilaxis, comenzar la profilaxis terciaria para reducir los episodios de hemartrosis espontáneas y disminuir la progresión de la artropatía hemofílica.			BPC	
Tratamiento				
Pregunta 6: En pacientes con hemofilia A o B, ¿se debe utilizar el modelo de atención integral?				
En pacientes con hemofilia A o B, recomendamos coordinar la prestación de un modelo de atención integral que involucre a un equipo multidisciplinario de profesionales sanitarios con conocimientos y experiencia en hemofilia.			Recomendación fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Las prioridades en el tratamiento y la atención de la hemofilia incluyen:				
- Prevención de sangrado y daño articular, - Manejo inmediato de episodios hemorrágicos, incluidos terapia y rehabilitación después de hemorragias articulares, - Manejo del dolor, - Manejo de complicaciones musculoesqueléticas, - Prevención y manejo de inhibidores, - Manejo de comorbilidades, - Cuidado dental, - Evaluaciones de la calidad de vida y apoyo psicosocial, - Asesoramiento y diagnóstico genético, - Educación y apoyo continuo para el paciente / cuidador / familiares.			BPC	

Continúa

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Tratamiento		
Pregunta 6: En pacientes con hemofilia A o B, ¿se debe utilizar el modelo de atención integral?		
Los miembros principales del equipo de atención integral (equipo central) deben consistir en: - Un médico hematólogo (en caso de que no se disponga, un médico capacitado en hemofilia), - Una coordinadora de enfermería, - Especialistas musculoesqueléticos (incluye traumatólogos, reumatólogos y terapeutas físicos), - Químico farmacéutico, - Especialistas en laboratorio, - Especialistas psicosociales (psicólogos, trabajadores sociales), - Los cuidadores del paciente, y la familia.	BPC	
Los roles asumidos por los miembros del equipo central pueden diferir en diferentes establecimientos de salud dependiendo de la disponibilidad y experiencia del personal capacitado y la organización de los servicios dentro del establecimiento.		
El equipo de atención integral también debe incluir o tener acceso a otros especialistas, según sea necesario para abordar problemas de salud específicos que pueden presentar los pacientes. Estos incluyen: - Odontólogos con experiencia en hemofilia, - Especialista en dolor crónico, - Genetista, - Gastroenterólogo o hepatólogo, - Infectólogo, - Inmunólogo, - Ginecólogo-obstetra, - Consejero vocacional.	BPC	
Para las personas con hemofilia, se debería indicar un chequeo multidisciplinario que incluya evaluaciones hematológicas, musculoesqueléticas y de calidad de vida por parte de los miembros del equipo central de atención integral. Este chequeo se realizará al menos una vez al año en adultos, o cada 6 meses en niños hasta los 17 años de edad.	BPC	
Si bien se debe promover la actividad física en los pacientes con hemofilia, se debería consultar con un fisioterapeuta u otro especialista musculoesquelético antes de realizar deportes y actividades físicas para analizar su idoneidad específica personalizada y/o uso de equipo de protección. Sería preferible indicar a los pacientes no realizar deportes de contacto.	BPC	
Para las personas con hemofilia con sangrado articular o artropatía hemofílica establecida o después de su recuperación, se debería indicar fisioterapia y actividades de rehabilitación de manera inmediata.	BPC	
Para los niños y adultos con hemofilia, se debería derivar al servicio de odontología para una atención de salud bucal y dental preventiva regular como parte de la atención integral de la hemofilia.	BPC	
Para los niños con hemofilia, se debería indicar la referencia a un centro de atención dental en el momento de la primera erupción dental (alrededor de los 6 meses de edad) o antes de la edad de 1 año para reducir las complicaciones, la morbilidad, los costos y los impactos psicosociales y de salud asociados con enfermedades bucales en personas con hemofilia.	BPC	
Para los niños con hemofilia de 6 años o menos, se debe indicar la supervisión de los padres/cuidadores sobre el cepillado de los dientes y atender a una consejería higiénico dietética apropiada.	BPC	
La atención de emergencia debe estar disponible, con los siguientes servicios y recursos esenciales: - Servicios de laboratorio de coagulación con capacidad para realizar análisis de factores de coagulación y pruebas de inhibidores precisos, suministro de CFC, derivados de plasma o recombinantes, agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico) y agentes bypass para el tratamiento de inhibidores de alta respuesta. - Cuando no se disponga de CFC, se debería disponer de un suministro de componentes sanguíneos seguros como plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado para el tratamiento inicial, siempre que se realice un tamizaje adecuado. - Disponibilidad de estudios de imágenes para valoración de episodios de sangrado. - Yeso y/o entablillado y ayudas para la movilidad / apoyo, según necesidad.	BPC	
Pregunta 7: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?		
En pacientes con hemofilia A o B, en caso de traumatismo craneoencefálico significativo o sospecha clínica de hemorragia intracraneal y/o del sistema nervioso central, se requiere lo siguiente: - Tratamiento inmediato con infusión de concentrado de factores sin esperar a que se desarrollen más síntomas o evaluación de laboratorio o radiológica. - Mantener el nivel de factor entre 80 y 100% hasta que se defina la etiología. Si se confirma la hemorragia, mantener el nivel de factor por lo menos hasta el séptimo día, desde el inicio del tratamiento, posteriormente disminuir al 50% del día 8 al día 21 (Item E). - La hemorragia intracraneal puede ser una indicación de profilaxis secundaria en: episodio único (profilaxis a corto plazo durante 3-6 meses), y en caso de recurrencia podría indicarse profilaxis de por vida.	BPC	

Continúa

Enunciado					Tipo *	Certeza **
Tratamiento						
Pregunta 7: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?						
Item E. Esquemas de tratamiento con factores derivados del plasma.						
tipo de Hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B			
	(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento		
Traumatismo craneoencefálico/Hemorragia intracraneal						
Inicial	80- 100	1-7	60- 80	1-7		
Mantenimiento*	50	8-21	30	8-21		
Hemorragia de faringe y cuello						
Inicial	80- 100	1-7	60- 80	1-7		
Mantenimiento*	50	8-14	30	8-14		
Hemorragia gastrointestinal						
Inicial	80- 100	7-14	60- 80	1-14		
Mantenimiento*	50		30			
(*)El mantenimiento será definido por el especialista según su valoración del cuadro clínico.						
Considerando que la hemorragia de piso de la boca, faringe y cuello es una emergencia por el riesgo de obstrucción de vías respiratorias, se debe considerar lo siguiente: - Tratar inmediatamente con el concentrado de factor apropiado. Los niveles de factor protector deben mantenerse de 80 a 100% hasta que los síntomas desaparezcan (Item E). - Se requiere hospitalización inmediata y evaluación por un otorrinolaringólogo. - Mantener una dieta blanda estricta hasta la resolución del episodio. - Considerar que el sangrado en la garganta o el cuello puede deberse a una patología local, traumatismo o tos intensa, y puede presentarse con hinchazón o dolor. - En pacientes con amigdalitis bacteriana o infecciones locales, para prevenir la hemorragia oral, se podría indicar el tratamiento con concentrado de factor (subir el factor mínimo a 40%), antifibrinolíticos (ácido tranexámico) además del cultivo bacteriano y tratamiento con antibióticos apropiados.						
La hemorragia gastrointestinal aguda puede presentarse como hematemesis, hematoquecia (paso rectal de sangre fresca) o melena. En estos casos considere lo siguiente: - En un paciente con enfermedad hepática, el primer indicio de hemorragia gastrointestinal puede ser encefalopatía hepática, ya que el hígado defectuoso no puede procesar la alta carga proteica de la hemorragia gastrointestinal. - Cualquier signo de sangrado gastrointestinal y/o hemorragia aguda en el abdomen requiere una evaluación médica inmediata. - Todos los pacientes con hemorragias gastrointestinales deben ser hospitalizados. Es sugerente la evaluación por gastroenterología para realizar una endoscopia si está clínicamente indicado. - Tratar las hemorragias gastrointestinales lo antes posible después de la lesión y/o la aparición de los primeros síntomas con terapia de reemplazo con CFC para elevar el nivel de factor del paciente del 80 al 100%, manteniendo los niveles de factor hasta que la hemorragia haya cesado y la etiología de la hemorragia sea definida (Item E). - Se podría utilizar antifibrinolíticos por vía endovenosa como terapia complementaria. - Controlar los niveles de hemoglobina con regularidad y tratar la anemia o el shock según sea necesario.						
Pregunta 8: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias que no conllevan riesgo vital inmediato?						
En pacientes con hemofilia A o B, en caso de hemartrosis aguda o hemorragia muscular superficial, se recomienda lo siguiente: - En pacientes con hemartrosis aguda o con hemorragia muscular superficial (exceptuando el músculo iliopsoas), se debe administrar terapia de reemplazo tan pronto como el paciente sospeche de una hemorragia, a una dosis suficiente para elevar el nivel del factor de 40% a 60% tanto en hemofilia A como B (Item F), hasta que se detenga el sangrado; y de preferencia antes del inicio de hinchazón, pérdida de la función articular y dolor. - La evaluación de la hemartrosis aguda debe incluir evaluación de antecedentes, examen físico y evaluación del dolor. - De persistir el sangrado durante las próximas 6 a 12 horas, se deberá adoptar un plan de evaluación, incluida una evaluación de diagnóstico adicional y/o intensificación de la terapia de reemplazo con CFC.						

Continúa

Enunciado				Tipo *	Certeza **	
Tratamiento						
Pregunta 8: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias que no conllevan riesgo vital inmediato?						
Item F. Esquemas de tratamiento con factores derivados del plasma.						
Tipo de Hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B		BPC	
	(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento		
Hemartrosis	40- 60	1-2	40- 60	1-2		
Músculo superficial / no compromiso NV (excepto iliopsoas)	40- 60	2-3	40- 60	2-3		
Iliopsoas o musculo profundo con lesión NV o pérdida inicial sustancial de sangre						
Inicial	80- 100	1-2	60- 80	1-2		
Mantenimiento*	30-60	3-5	30-60	3-5		
Hemorragia renal	50	3-5	40	3-5		
Laceración profunda	50	5-7	40	5-7		
(*)El mantenimiento será definido por el especialista según su valoración del cuadro clínico						
En pacientes con hemartrosis aguda, se recomienda lo siguiente:						
- Dependiendo de la respuesta a la primera dosis de tratamiento, una dosis adicional a las 12 horas después de la dosis de carga inicial para la hemofilia A (si usa FVIII de vida media estándar), o después de 24 horas para la hemofilia B (si se usa factor IX de vida media estándar) puede ser necesario para lograr la resolución completa. - Después de una respuesta inicial de moderada a excelente del tratamiento hemostático, una nueva hemorragia se define como una hemorragia 72 horas después de interrumpir el tratamiento para la hemorragia original para la cual se inició el tratamiento.						
Considerar las siguientes definiciones para la respuesta del tratamiento:						
Item G. Definiciones de respuesta al tratamiento.						
Respuesta del tratamiento		Definición				BPC
Excelente	Alivio completo del dolor y / o resolución completa de los signos de sangrado continuo después de la infusión inicial dentro de las 8h y no requiriendo cualquier otra terapia de reemplazo con CFC dentro de las 72h posteriores al inicio de la hemorragia.					
Bueno	Alivio significativo del dolor y / o mejoría de los signos de hemorragia en aproximadamente 8h después de una sola perfusión, pero requiriendo más de 1 dosis de terapia de reemplazo con CFC en 72h para una resolución completa.					
Moderado	Alivio moderado del dolor y / o mejoría de los signos de hemorragia dentro de aproximadamente 8h después de la infusión inicial y requiriendo más de 1 infusión en 72h, pero sin resolución completa.					
Ninguno	Mejora mínima o nula, o empeoramiento de la afección, aproximadamente en las 8 h posteriores a la infusión inicial.					
En pacientes con hemorragia muscular de las iliopsoas, se recomienda lo siguiente:						
- En pacientes hemofílicos con hemorragia del músculo iliopsoas, se debe elevar el nivel del factor inmediatamente de 80% a 100% en hemofilia A, y de 60% a 80% en hemofilia B (Item F). - En los pacientes con hemorragia muscular del iliopsoas, valorar la posibilidad de hospitalización para observación y control del dolor. - Puede indicarse el reposo estricto en cama, pues la deambulación con muletas puede causar contracciones musculares que exacerban el dolor y sangrado. - Para confirmar el diagnóstico y realizar el seguimiento de la hemorragia muscular del iliopsoas, utilizar estudios de imagen como: ecografía, tomografía computarizada, o resonancia magnética; según factibilidad. - La actividad física debe restringirse hasta que el dolor se resuelva y la extensión de la cadera mejore. Un programa de ejercicios físicos cuidadosamente supervisado, ayudará a restaurar la extensión completa de la cadera, así como la actividad completa y función, ayudando a prevenir el resangrado. - En caso persista el déficit neuromuscular residual, brindar soporte ortopédico, especialmente para evitar la flexión de la rodilla debido a la debilidad del cuádriceps.						BPC
En pacientes con hemorragia renal, se recomienda lo siguiente:						
- A los pacientes con hematuria leve indolora, tratar con reposo en cama e hidratación vigorosa (3 L/m2 de superficie corporal / día), con o sin reemplazo de CFC, según factibilidad, por 48 horas a menos que exista insuficiencia renal o cardíaca concurrente. - En los pacientes hemofílicos con hemorragia del tracto urinario persistente, o con presencia de dolor, identificar el lugar de sangrado, y administrar tratamiento con CFC hasta elevar el nivel del factor a 50% en hemofilia A y 40% en hemofilia B, y este tratamiento deberá continuar hasta la resolución del sangrado (Item F). - Si hay dolor o hematuria macroscópica persistente, es importante vigilar los coágulos y la obstrucción urinaria. En todo caso, está contraindicado el uso de agentes antifibrinolíticos. - Derivar al paciente a un urólogo para la evaluación de una causa local, si persiste la hematuria (hematuria macroscópica o microscópica) o si hay episodios repetidos.						BPC

Continúa

Enunciado	Tipo *	Certeza **		
Tratamiento				
Pregunta 8: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias que no conllevan riesgo vital inmediato?				
En pacientes con laceración profunda, se recomienda lo siguiente: - En los pacientes hemofílicos con laceraciones y abrasiones, se debe administrar la terapia de reemplazo hasta elevar el nivel del factor de 50% en hemofilia A y de 40% en hemofilia B; y la herida deberá ser suturada inmediatamente, si procede, en consulta con cirujanos apropiados (Item F). - Se debe considerar la cobertura hemostática para la extracción de la sutura, si el riesgo de hemorragia se considera alto.	BPC			
Pregunta 9: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo antes, durante y después de una intervención quirúrgica?				
En pacientes con hemofilia A o B, aquellos que requieran cirugía deben ser tratados en un centro con experiencia en hemofilia y que dispongan de la logística necesaria para el manejo de estos pacientes: - Hematólogos con experiencia en el manejo de pacientes con hemofilia. - Cantidades suficientes de CFC para la cirugía en sí y para mantener una cobertura adecuada después de la operación durante el tiempo requerido para la recuperación y/o rehabilitación. - Laboratorio adecuado para un monitoreo de los niveles de factores de coagulación en el período perioperatorio y para la realización de ensayos de inhibidores. - Disposición de un banco de sangre con hemocomponentes y componentes del plasma las 24 horas del día y 365 días al año. - Anestesiólogo con experiencia en trastornos hemorrágicos.	BPC			
Para los pacientes con hemofilia que requieren cirugía, deben estar disponibles cantidades suficientes de CFC para la cirugía en sí y para mantener una cobertura adecuada después de la operación durante el tiempo requerido para la recuperación y/o rehabilitación. Considere las siguientes dosis de tratamiento perioperatorio, según el tipo de procedimiento:				
Item H. Tratamiento perioperatorio con concentrado de factores.				
Tipo de cirugía	Hemofilia A		Hemofilia B	
	(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento
Cirugía mayor				
Preoperatorio	80- 100	1-7	60-80	
Posoperatorio	60 - 80	1 - 3	40 - 60	1 - 3
	40 - 60	4 - 6	30 - 50	4 - 6
	30 - 50	7 - 14	20 - 40	7 - 14
Cirugía menor				
Preoperatorio	50 - 80		50 - 80	
Posoperatorio	30 - 80	1-5	30 - 80	1-5
Considere las definiciones de la Federación Mundial de Hemofilia, para la adecuación de la hemostasia en procedimientos quirúrgicos, descritos en la siguiente tabla:				
Item I. Definiciones de adecuación de hemostasia en procedimientos quirúrgicos				
Excelente				
Pérdida sanguínea intraoperatoria y postoperatoria similar (dentro del 10%) a la de un paciente no hemofílico.				
- No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y				
- Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las de un paciente no hemofílico.				
Buena				
La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó ligeramente por encima de lo esperado para un paciente no hemofílico (entre 10% y el 25% de lo esperado), pero el cirujano / anestesiista involucrado considera que la diferencia es clínicamente insignificante.				
- No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y				
- Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las del paciente no hemofílico.				
Regular				
La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó por encima de lo esperado (25% - 50%) para un paciente no hemofílico, y se necesita tratamiento adicional.				
- Se necesita una dosis adicional (no planificada) de FVIII / FIX / agentes bypass.				
- Aumento del requerimiento de componentes sanguíneos (dentro de 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado.				
Pobre/Ninguno				
Pérdida de sangre significativa intraoperatoria y / o posoperatoria que aumenta sustancialmente por encima de lo esperado (> 50%) para un paciente no hemofílico, requiere intervención y no se explica por un problema médico o quirúrgico que no sea la hemofilia.				
- Hipotensión inesperada o traslado inesperado a la UCI debido a hemorragia, o				
- Requerimiento del componente sanguíneo sustancialmente aumentado (> 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado.				

Continúa

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Tratamiento		
Pregunta 9: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo antes, durante y después de una intervención quirúrgica?		
El tratamiento con concentrado de factores debe considerarse antes de procedimientos de diagnóstico invasivos como punción lumbar, determinación de gases en sangre arterial o endoscopia con biopsia.	BPC	
El uso de antifibrinolíticos podría indicarse como coadyuvante en extracciones dentarias únicas, colocación de implantes periodontales y cirugía periodontal.	BPC	
Para los pacientes con hemofilia A o B que se someten a una cirugía mayor, no es aconsejable el uso rutinario de tromboprolaxis farmacológica, siempre considerando una evaluación individualizada.	BPC	
Los inhibidores deben evaluarse antes de la cirugía y cuando exista una respuesta subóptima al tratamiento en el período postoperatorio.	BPC	
Para el tratamiento del sangrado de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores de alta respuesta, se aconseja la utilización de las opciones terapéuticas disponibles (CCPa o rFVIIa) sobre la base de un manejo individualizado según las características clínicas y la respuesta del paciente.	BPC	

* Recomendación basada en evidencias, (R) o punto de buena práctica clínica BPC (BPC) basada en consenso.

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación.

Calidad de la evidencia	significado
Certeza de la evidencia	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕⊖)	Es moderadamente probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado, pero es posible que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕⊖⊖)	Nuestra confianza en el efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado.
Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	Nuestra confianza en el efecto es pequeña. El verdadero efecto probablemente sea sustancialmente diferente al efecto estimado.
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales podrían no seguirla. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”

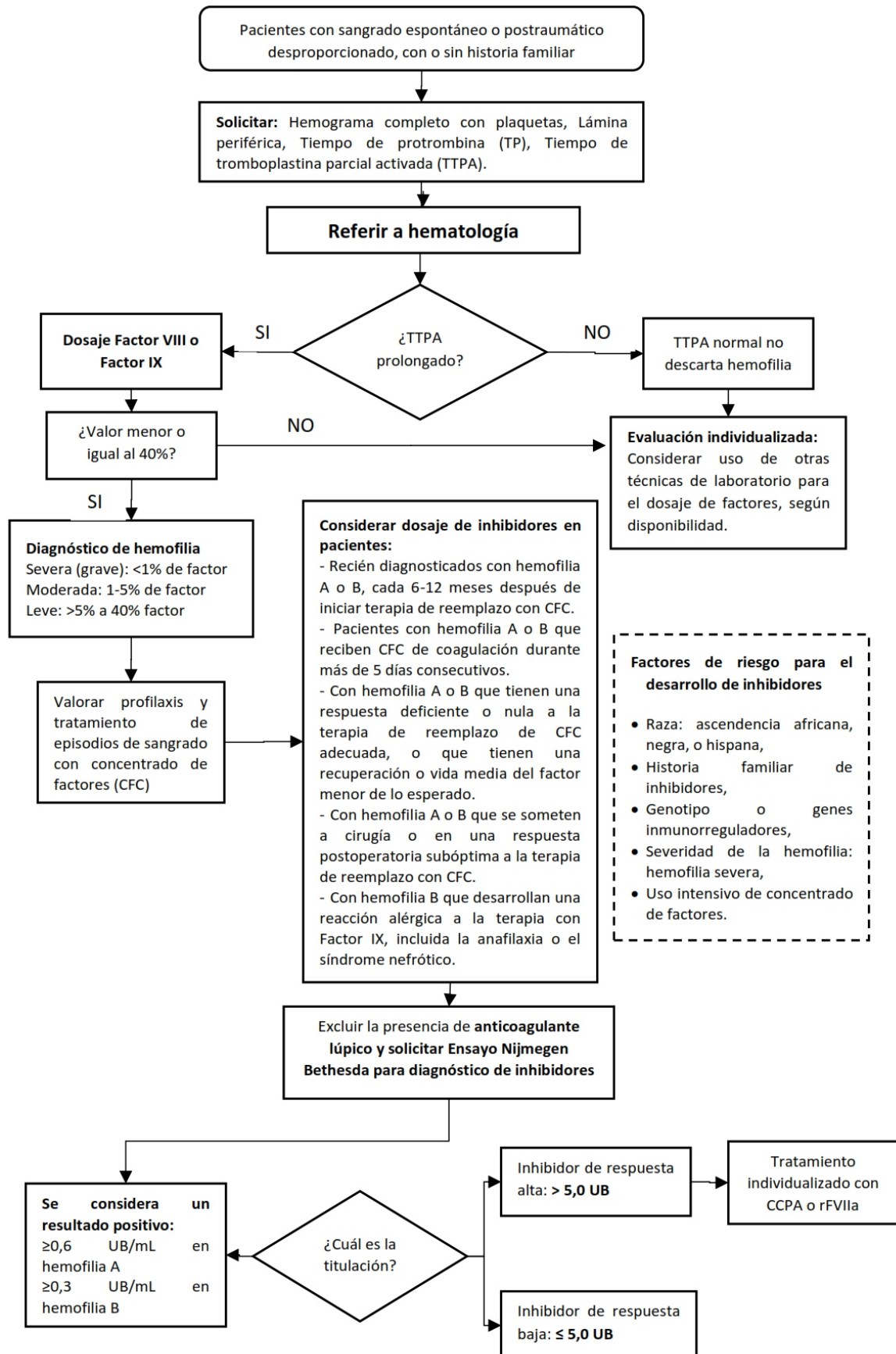


Figura 1.
Flujograma para el diagnóstico de la hemofilia

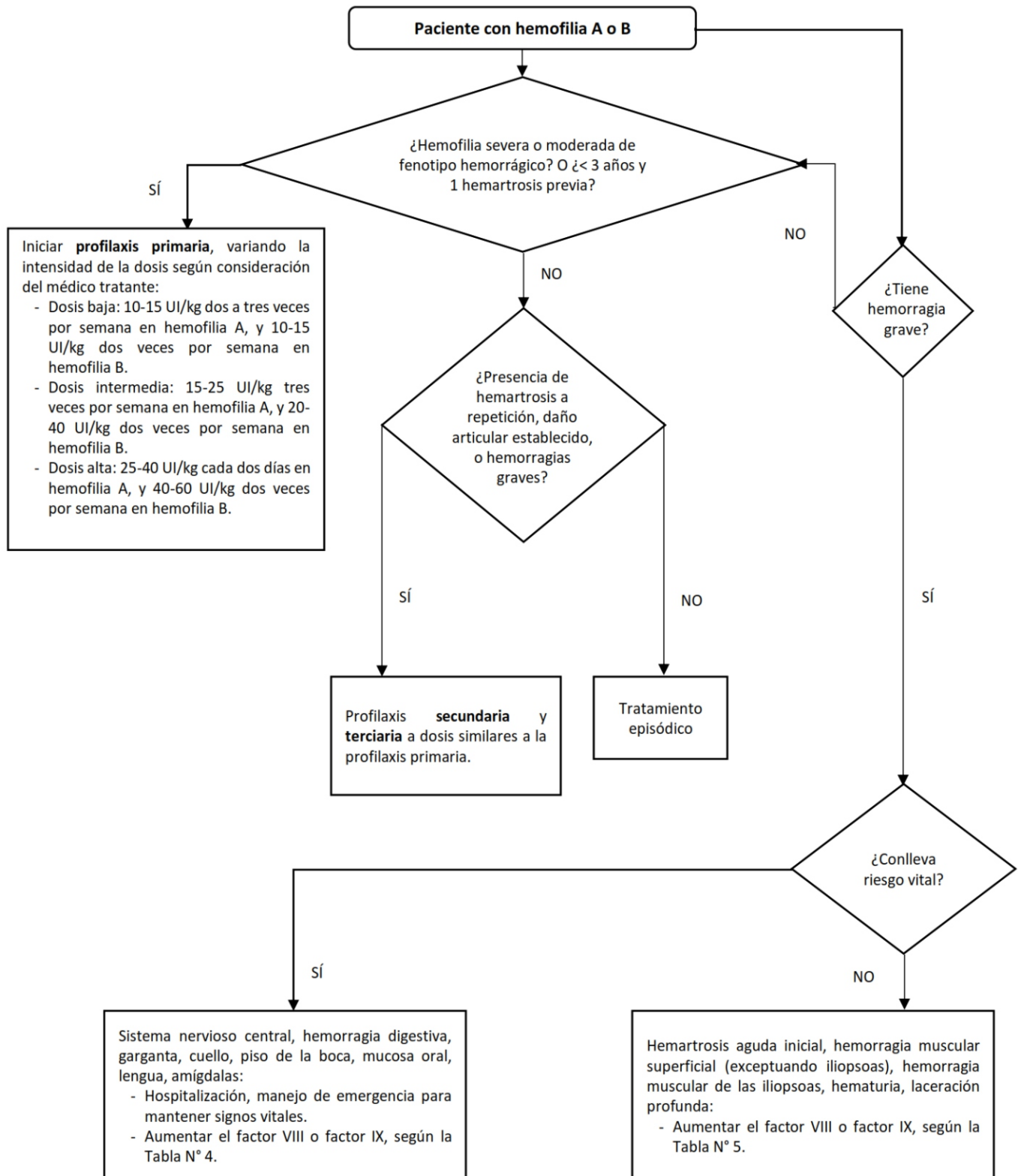


Figura 2.
Flujograma para la profilaxis y el manejo farmacológico de la hemofilia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R182. doi: 10.1186/ar2093.
- Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):968-75. doi: 10.2215/CJN.01200307.
- Liu LL, Jiang Y, Wang LN, Yao L, Li ZL. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs*. 2012; 30;72(11):1521-33. doi: 10.2165/11635030-000000000-00000.
- Tunncliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GF. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 29;6(6):CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub4.
- Tang KT, Tseng CH, Hsieh TY, Chen DY. Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(6):1163-1172. doi: 10.1111/1756-185X.13321.
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005; 24;353(21):2219-28. doi: 10.1056/NEJMoa043731.
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D, Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103-12. doi: 10.1681/ASN.2008101028.
- Zhu D, Qu Z, Tan Y, Yu F, Zhao MH. Acute kidney injury in Chinese patients with lupus nephritis: a large cohort study from a single center. *Lupus*. 2011; 20(14):1557-65. doi: 10.1177/0961203311417035.
- Ponte B, et al. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(12):3859-66. doi: 10.1093/ndt/gfn398. Epub 2008 Jul 15.
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, D'Agati VD, Ferrario F, Haas M, Jennette JC, Joh K, Nast CC, Noël LH, Rijnink EC, Roberts ISD, Seshan SV, Sethi S, Fogo AB. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices [Internet]. *Kidney Int* [Cited 2022 Jan 08]. 2018;93(4):789-796. Available from: <https://bit.ly/3r73svg>
- Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 23;338(17):1202-11. doi: 10.1056/NEJM199804233381707.
- Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccatello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Floege J; Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(2):281-295. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
- Fanourakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau FA, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks SD, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen JS, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE, Teng YKO, van Leew B, Bertias G, Jayne D, Boumpas DT. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-723. doi:10.1136/annrheumdis-2020-216924]
- Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 379:1447. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61139-2.
- Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015; 125:2038. doi: 10.1182/blood-2015-01-528414.
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Protocolo clínico para el tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores [Internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015 [Cited el 08 de enero del 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RID/DE/CA/Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf>
- Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 7(9):CD003429. doi: 10.1002/14651858.CD003429.pub4.
- O'Hara J, Sima CS, Frimpter J, Paliargues F, Chu P, Presch I. Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia*. 2018 Sep;24(5):e301-e311. doi: 10.1111/hae.13546.
- Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22(3):342-8. doi: 10.1111/hae.12838.
- Chozie NA, Primackati F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019;25(4):633-639. doi: 10.1111/hae.13770.et al.
- Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(11):2115-2124. <https://doi.org/10.1111/jth.13811>
- Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M; 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(3):360-9. doi: 10.1111/jth.12828.
- Chai-Adisaksoha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 25;9(9):CD011441. doi: 10.1002/14651858.CD011441.pub2.
- Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*. 2000; 96 (2): 437 - 442. doi:10.1182/blood.V96.2.437
- Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia*. 2004; 10(Suppl 4): 9-13. doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.01010.x.
- Yeung CH, Santesso N, Pai M, Kessler C, Key NS, Makris M, Navarro-Ruan T, Soucie JM, Schünemann HJ, Iorio A. Care models in the management of haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016 Jul;22 Suppl 3(Suppl 3):31-40. doi: 10.1111/hae.13000.
- Hermans C, Altisent C, Batorova A. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literatura review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009; 15 (3): 639-658. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01950.x.
- Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31(5):538-543. doi: 10.1055/s-2005-922225.
- Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9(4):700-10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007; 9;357(6):535-44. doi: 10.1056/NEJMoa067659.