

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

SEDENA

SEMAR

ACTUALIZACIÓN 2012

Diagnóstico y Tratamiento de **HEMOFILIA PEDIÁTRICA**

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-141-08

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones, y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y tratamiento de Hemofilia Pediátrica** México: Secretaría de Salud, 2009. Actualización 2012.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

ISBN: 978-607-7790-16-7

D66 Deficiencia hereditaria del factor VIII.
D67 Deficiencia hereditaria del factor IX
GPC: Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinador, Autores, Validadores, Versión 2012

Coordinadores:

Dra. Aidé Sandoval Méx	Pediatría Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas. División de Excelencia Clínica, México D.F. Coordinación de UMAE
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Pediatría Médica		Jefa de Área. División de Excelencia Clínica, México D.F. Coordinación de UMAE

Autores:

Dra. Adólfina Berges García	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. México D.F.
Dra. Ana Itamar González Ávila	Hematología		Responsable de la Clínica de Hemofilia. Hospital Regional de Zona "Mac Gregor"
Dr. Carlos Martínez-Murillo	Hematología		Director de Banco de Sangre UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. México D.F
Dr. Jaime García Chávez	Hematología		Responsable de la Clínica de Hemofilia UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. México D.F.
Dra. María Antonieta Vélez Ruelas	Hematología		Hospital General Regional No. 1, Delegación Sur. México DF.

Validación Interna:

Dra. María Teresa Pompa Garza	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Hospital de Especialidades No. 25 Monterrey, Nuevo León
Dra. Janet Soto Padilla	Hematología		UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico de Occidente, Guadalajara Jal
Dra. Ana Lilia Hernández Moreno	Hematóloga		Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

Validación Externa:

Dr. Efraín Zurita Zarracino	Hematología	Secretaría de Salud	Hospital de Alta Especialidad, Secretaría de Salud. Villahermosa, Tab.
Dra. Dinora Aguilar Escobar	Hematología	Instituto Nacional de Pediatría	Jefe del Banco de Sangre, México, D. F.

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	3
1. CLASIFICACIÓN	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA	6
3. ASPECTOS GENERALES.....	7
3.1 ANTECEDENTES.....	7
3.2 JUSTIFICACIÓN.....	7
3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	8
3.4 DEFINICIÓN	8
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	9
4.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	10
4.1.1 DIAGNÓSTICO	11
4.1.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	11
4.1.1.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	12
4.1.3. PRINCIPIOS BÁSICOS EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON HEMOFILIA.....	13
4.1.3.1 CUIDADOS GENERALES.....	13
4.1.3.2 TRATAMIENTO DE LAS HEMORRAGIAS POR LOCALIZACIÓN.....	15
4.1.3.3 MODALIDADES DE TRATAMIENTO	18
4.1.3.3.1 OPCIONES DE PROFILAXIS	19
4.1.3.3.2 PROFILAXIS PRIMARIA.....	21
4.1.3.3.3 PROFILAXIS SECUNDARIA	24
4.1.3.3.4 PROFILAXIS EN PACIENTES CON INHIBIDOR.....	25
4.1.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ADYUVANTE.....	27
4.1.5 EJERCICIOS RECOMENDADOS EN NIÑOS CON HEMOFILIA	28
4.1.6 SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA.....	29
4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA	31
5. ANEXOS.....	32
5.1 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN.....	32
5.2 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	33
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.	34
5.4. MEDICAMENTOS.....	37
5.5 ALGORITMOS.....	39
6. GLOSARIO.....	41
7. BIBLIOGRAFÍA.....	43
7. AGRADECIMIENTOS	48
9. COMITÉ ACADÉMICO.	49
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	50
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	51

1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: IMSS-141-08	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Hematología
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	D66 Deficiencia hereditaria del factor VIII D67 Deficiencia hereditaria del factor IX
GRD	397 Trastornos de la coagulación Consejería Evaluación Tamizaje Diagnóstico Prevención Educación sanitaria
CATEGORÍA DE GPC	Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención
USUARIOS POTENCIALES	Médico Familiar, Hematólogo, Ortopedista, Pediatra, Urgencias medico-quirúrgicas, Psicólogo, enfermería y trabajo social y en general, todo el personal de salud encargado de la atención de pacientes con hemofilia.
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Instituto Mexicano del Seguro Social UMAE HP CMN S.XXI UMAE HE CMN S. XXI UMAE HE CMN LA RAZA UMAE HG CMN La Raza. HGR L Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro.
POBLACIÓN BLANCO	Pacientes pediátricos con Hemofilia.
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/PATROCINADOR	Instituto Mexicano del Seguro Social
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Orientación y educación para la salud. Evaluación clínica. Diagnóstico. Tratamiento: Profilaxis Primaria y Secundaria, Tratamiento en casa. Fármacos: Factor VIII, Factor IX, complejo protrombínico activado, Desmopresina (DDAVP), Acido Aminocaproico (AMICAR), Aprotinina, Concentrado específico de
METODOLOGÍA	Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 155 Guías seleccionadas: 7 del período 2000-2008 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas: 5 Ensayos controlados aleatorizados: 44, un meta-análisis Reporte de casos Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones * Ver Anexo 1
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Revisión externa : Academia Nacional de Medicina
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO IMSS-141-08 FECHA DE ACTUALIZACIÓN 2012

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

- ¿Cómo se realiza el diagnóstico en un paciente pediátrico con sospecha de hemofilia?
- ¿Cuáles son los principios básicos en la atención del paciente con hemofilia?
- ¿Cuáles son los cuidados generales y el tratamiento para niños con hemofilia en eventos hemorrágicos?
- ¿Cuáles son los esquemas recomendados en el tratamiento del paciente pediátrico con diagnóstico de hemofilia?
- ¿Cuáles son las opciones terapéuticas para niños con hemofilia?
- ¿Cuáles son las opciones de tratamiento farmacológico para el paciente pediátrico con hemofilia?
- ¿Cuáles son los criterios de referencia para el segundo y tercer nivel de atención de un paciente pediátrico con hemofilia?

Como se Clasifica la Profilaxis

- Cuáles son los criterios para profilaxis primaria
- Cuáles son los Regímenes para profilaxis primaria.
- Cuáles son los Regímenes para profilaxis secundaria.
- Cuáles son los Regímenes para profilaxis en pacientes con inhibidor
- Cómo se lleva a cabo el seguimiento en los pacientes con profilaxis primaria y secundaria.
- Ejercicios recomendados en hemofilia

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La incidencia mundial de la hemofilia se ha estimado en 1: 5,000 habitantes hombres y en el caso de la hemofilia B 1: 30,000 habitantes hombres. De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia actualmente existen registrados más de 150, 000 pacientes con hemofilia en 77 países; sin embargo, se estima que deben existir 400, mil de estos en todo el mundo. En Estados Unidos de América existen aproximadamente 15,000 personas con hemofilia. En el caso de México, de acuerdo a cifras proporcionadas por la Federación Mexicana de Hemofilia (FMH), se tienen registrados aproximadamente 5,090 pacientes con hemofilia, sin embargo, de acuerdo a la estimación deben existir aproximadamente 5,249 pacientes en todo el país.

El diagnóstico de la hemofilia es básicamente clínico; situación clave que ofrece un área de oportunidad para que el médico de primer nivel de atención establezca un diagnóstico oportuno y eficiente. Los datos clínicos de los dos tipos de hemofilia son sustancialmente idénticos y varían solo en relación al grado de la deficiencia. El síntoma principal de la hemofilia es la hemorragia y la intensidad de esta va a depender de (diversos factores) diversas condiciones como nivel circulante del factor deficiente y presencia de inhibidores, entre otros. El paciente manifiesta la enfermedad por la presencia de hemartrosis hemorragias en diferentes articulaciones y hematomas localizados o diseminados. Los síntomas dependen en gran parte, de grado de deficiencia del factor de la coagulación y por esto se clasifican en: *grave* <1%, *moderada* entre 1 y 5% y *leve* con > 5% de actividad. Las manifestaciones clínicas; las formas graves se caracterizan por hemorragias espontáneas, o dimensiones no relacionadas con la intensidad del traumatismo, las moderadas: raramente tendrán hemorragias espontáneas, y las leves: sólo las presentan asociado con traumatismos o procedimientos invasivos sin haber recibido el tratamiento de reemplazo.

3.2 JUSTIFICACIÓN

Desde el surgimiento de los concentrados liofilizados de factores de coagulación VIII y IX para el tratamiento de los pacientes con hemofilia, la comunidad científica sigue interesada en la búsqueda del mejor esquema de tratamiento para los niños con hemofilia que permita modificar la historia natural de la enfermedad, con el objeto de mejorar la calidad de vida limitando las graves complicaciones incrementando la esperanza de vida.

La hemofilia constituye una enfermedad con un alto impacto social, ya que los pacientes sin un tratamiento adecuado pueden presentar complicaciones musculoesqueléticas, neurológicas e infecciosas que generan un alto costo en su atención y en la demanda de servicios hospitalarios.

En países desarrollados se ha logrado mantener un estándar de tratamiento entre la comunidad de pacientes con hemofilia que les ha permitido mejorar la calidad de la atención con una mejora en la esperanza de vida. En países en desarrollo, como el nuestro, no existían programas nacionales de atención del paciente con hemofilia, hasta el surgimiento de esta GPC en 2009. Por lo que es necesario mantener su actualización de esta GPC con el objetivo de estandarizar los diferentes protocolos que permitan continuar disminuyendo la morbilidad, mortalidad y las complicaciones musculoesqueléticas, y neurológicas e infecciosas. Aunado al hecho de que la Federación Mundial de Hemofilia recomienda que cada país cuente

con Guías de Tratamiento basadas en evidencia para optimizar los recursos, estandarizar la terapia y mejorar la calidad de vida.

El presente instrumento pretende ayudar al médico en la toma de decisión razonada y sustentada en la mejor evidencia disponible, para disminuir la variabilidad en la elección de los esquemas de tratamiento, mejorar la selección oportuna del momento ideal para iniciar el tratamiento de la hemofilia, limitar la falla terapéutica y permitir una mayor eficiencia en el manejo de los recursos, alcanzando un mayor impacto positivo en la salud de los pacientes, su familia y los servicios de salud, de forma tal que permita reducir días de incapacidad, frecuencia y tipo de complicaciones, costos por hospitalización y muerte.

3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en menores de 18 años, forma parte de las Guías que integran el **Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica**, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción **Específico de Guías de Práctica Clínica**, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el **Programa Sectorial de Salud 2007-2012**.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal de todos los niveles de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Proporcionar recomendaciones sobre el tratamiento óptimo de la hemofilia en pacientes pediátricos en el Instituto Mexicano del Seguro Social.
2. Contribuir a mejorar la sobrevivencia, capacidad funcional, y calidad de vida del paciente con hemofilia.
3. Servir de instrumento para estandarizar los esquemas de tratamiento en el paciente pediátrico con hemofilia, derechohabiente del IMSS.

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4 DEFINICIÓN

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII (*hemofilia A*) o del factor IX (*hemofilia B*) de la coagulación, esto debido a un defecto en los genes que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X. En la hemofilia A o B los hombres son los principales afectados y las mujeres son quienes portan y transmiten la enfermedad, sin embargo, en casos raros se pueden presentar mujeres hemofílicas. Clínicamente se manifiesta por la presencia de hemorragias principalmente en músculos y articulaciones de intensidad variable, de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente. La hemofilia probablemente existe desde que aparecieron las primeras generaciones del hombre y seguramente fue ocasionada por una *mutación de novo* que progresivamente se fue difundiendo.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron utilizadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud

2++
[GIB, 2007]

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada

la
[E: Shekelle]
Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.1.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 EPIDEMIOLOGIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 La hemofilia es una enfermedad hemorrágica que afecta a los varones en México se estima una población de 5100 afectados	<p>IV (E. Shekelle) <i>Federación de Hemofilia de la República Mexicana 2012.</i></p>
 Aproximadamente el 70% de los pacientes con hemofilia cuentan con una historia familiar positiva para la enfermedad. El 30% restante corresponde a mutaciones de novo.	<p>IV (E. Shekelle) <i>Srivastava 2012</i></p>
 La hemorragia cerebral de cualquier intensidad es la más grave debido a que es responsable de 70% de las muertes.	<p>III (E. Shekelle) <i>Srivastava 2012</i></p> <p>III (E. Shekelle) <i>Ministerio de salud de Chile, 2007.</i></p> <p>III (E. Shekelle) <i>Mannucci, 1998 Ludlam, 2005 Ljung, 2008</i></p>

4.1.1 DIAGNÓSTICO
4.1.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

El paciente con hemofilia clínicamente presenta hemorragias en diversos sitios del organismo, primordialmente en articulaciones y músculos. El comportamiento clínico va a depender del nivel de actividad del factor circulante.

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012

E

La hemartrosis es la manifestación clínica más frecuente y característica de la enfermedad.

III
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
III
(E. Shekelle)
Mannucci, 1998
Ludlam, 2005
Ljung, 2008

E

El primer episodio mal tratado de una hemartrosis condiciona la evolución hacia la artropatía hemofílica con pérdida progresiva de funcionalidad que puede llegar a ser total.

III
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
C
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.

E

Las manifestaciones clínicas de las formas graves son:
 -Equimosis no relacionadas a la intensidad del trauma
 -Hematomas en los sitios de aplicación de las inmunizaciones (hasta síndrome compartimental)
 -Sangrado gingival cuando inicia la dentición
 -El primer episodio de hemartrosis en relación al inicio de las etapas previas a la deambulaci3n
 -Hemorragia intracraneana relacionado con parto dist3cico

C
(E. Shekelle)
Mannucci, 1998
Ludlam, 2005
Ljung, 2008

IV
(E. Shekelle)
Ljung RC 2007
Srivastava 2012

E

Los pacientes con hemofilia leve a moderada pueden pasar inadvertidos y las manifestaciones hemorrágicas están más relacionadas a traumatismos y procedimientos invasivos.

IV
(E. Shekelle)
Bolton-Maggs PH, 2003

R

Ante manifestaciones hemorrágicas en varones con o sin antecedentes de hemofilia se debe sospechar hemofilia.

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012

4.1.2.1 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Los estudio de escrutinio ante la sospecha de hemofilia debe incluir: citometría hemática completa, Tiempo de hemorragia (TH), Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) con correcciones y diluciones, tiempo de protrombina (TP) y Tiempo de Trombina (TT). Todos los resultados son normales excepto el TTPa el cual mostrará un alargamiento de más de 2 desviaciones estándar en relación al testigo.

III
(E. Shekelle)
Bennett SE, 2007.
Srivastava 2012

E

El laboratorio establece sus rangos de referencia de acuerdo a cada lote de reactivo. Los rangos de referencias están entre 26 y 35 segundos para niños y adultos; de 30 a 50 segundos para recién nacido de término y, puede ser más prolongados en recién nacido prematuro.

IV
(E. Shekelle)
Rajpurkar M, 2009

R

Se recomienda solicitar los siguientes estudios de laboratorio en los pacientes con sospecha de hemofilia:

- Biometría hemática completa
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) , tiempo de protrombina (TP), Tiempo de Trombina (TT) y Tiempo de Hemorragia (TH)

C
(E. Shekelle)
Bennett SE, 2007.
Srivastava 2012

E

Las correcciones con plasma normal, permiten identificar las verdaderas deficiencias de factores de la coagulación contra la presencia de inhibidores.

III
(E. Shekelle)
Chuansumrit 2004
Barrowcliffe, 2004
Bennett, 2007
Srivastava 2012

R

Cuando se presenta alargamiento del TTPa, se recomienda realizar correcciones con plasma si corrigen se trata de una deficiencia congénita de factores de la coagulación.

C
(E. Shekelle)
Chuansumrit 2004
Barrowcliffe, 2004
Bennett, 2007
Srivastava 2012

E

La confirmación diagnóstica es con la determinación de los factores de coagulación VIII coagulante (FVIII:C) o IX coagulante (FIX:C). Los métodos que se utilizan son coagulométricos o cromogénicos de preferencia este último.

III
(E. Shekelle)
Chuansumrit 2004
Barrowcliffe, 2004
Bennett, 2007
Srivastava 2012

R

El diagnóstico de certeza se realiza a través de la determinación de niveles bajos de FVIII:C Hemofilia A o FIX:C Hemofilia B

C
(E. Shekelle)
Chuansumrit 2004
Barrowcliffe, 2004
Bennett, 2007
Srivastava 2012

E

Los valores de referencia normales para los factores de coagulación son de 50-150%. Las hemofilias se clasifican en leve (mayor de 5% a 30%), moderada (1 a 5%) y grave (menor 1%), esto de acuerdo al nivel funcional circulante del factor VIII o IX de la coagulación.

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012

R

En todos los pacientes se recomienda clasificar a la enfermedad de acuerdo al nivel del factor VIII o IX circulante

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012

4.1.3. PRINCIPIOS BÁSICOS EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON HEMOFILIA

4.1.3.1 CUIDADOS GENERALES

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

El tratamiento multidisciplinario de los pacientes con hemofilia es fundamental y está relacionado en forma directa con su calidad de vida y el nivel de salud. El profesional de salud responsable del paciente debe de ser un hematólogo.

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012

R

Se recomienda conformar un equipo multidisciplinario, coordinado por un hematólogo.

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012



En situaciones de hemorragia, traumatismos o dolor, las personas con hemofilia necesitan infusión inmediata del factor deficiente.

IV
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.
Srivastava 2012
Ludlam, 2005
Ljung, 2008



La decisión de hospitalización depende de la gravedad del cuadro clínico.
Para lo cual los pacientes deben tener acceso directo a los servicios de urgencias o admisión hospitalaria de 2° y 3er nivel.

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
IV
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.



Es recomendable que los pacientes cuenten con acceso a los servicios de urgencias o admisión hospitalaria; la cual deberá disponer de insumos necesarios para garantizar atención adecuada.

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
D
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.



Se recomienda que todos los pacientes con hemofilia sean tratados con concentrados de factores de coagulación ya sean derivados plasmáticos (doble método de inactivación viral) o recombinantes.

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.
Srivastava.2008.
D
(E. Shekelle)
Keeling D, 2008.
Colvin BT, 2008.



Tratar las venas con cuidado,
Evitar los pliegues y vasos del cuello y profundos
Evitar venodisecciones.
Utilizar agujas tipo mariposa de 23- 25 Gy.
Hacer presión durante 5 min posterior a la punción
No se recomienda catéter venoso permanente.

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.
Berntorp 2012



Para la aplicación del factor se utilizan de primera elección las venas del dorso de la mano

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.
Berntorp 2012



Se recomienda utilizar en forma repetida uno o dos accesos venosos con el fin de lograr esclerosis de dichos vasos y así, crear un túnel para canalizaciones futuras.

Punto de Buena Práctica

E

En pacientes con hemorragia, la aplicación de la terapia sustitutiva del factor deficiente es en las primeras **dos horas** siguientes al traumatismo o de la manifestación clínica.

IV
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.
Srivastava 2012

R

Se recomienda, administrar de inmediato el factor en caso de presentar una hemorragia o traumatismo.

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.

E

Medicamentos como ácido acetil salicílico (AAS) o anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) causan disfunción plaquetaria.
El acetaminofén, con o sin análogos narcóticos, es eficaz para controlar el dolor

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.
IV
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.

E

Las administración de medicamentos intramusculares o punción arterial esta asociada a complicaciones neuromusculares cuando no se aplica terapia de remplazo previamente.
Las vacunas se administran subcutáneas o intradérmicas

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.

R

En lo posible evitar inyecciones intramusculares. Las vacunas se aplican vía subcutánea

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.

R

En caso que se requieran punciones arteriales en el niño con hemofilia, se recomienda proporcionar terapia de reemplazo previamente.

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.
C
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.

4.1.3.2 TRATAMIENTO DE LAS HEMORRAGIAS POR LOCALIZACIÓN

E

Cada unidad infundida de FVIII por Kilo de peso por vía intravenosa eleva el nivel plasmático **2%**. La vida media es aproximadamente, 8 a 12 horas. La dosis calculada se verifica midiendo el nivel plasmático del factor una hora despues de la infusión.

III
(E. Shekelle)
Brooker, 2008



La dosis de FVIII se calcula multiplicando el peso del paciente (en Kilos) por el nivel deseado del factor, multiplicado por 0.5.

El resultado indica el número de unidades requeridas del factor por dosis

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.

IV
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.



Cada unidad infundida de FIX por Kilo de peso por vía intravenosa eleva el nivel plasmático de FIX aproximadamente 1%.

La vida media es aproximadamente de 18 a 24 horas.

La dosis calculada se verifica midiendo el nivel plasmático del factor a la hora de la infusión.

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.



La dosis de factor IX se calcula multiplicando el peso corporal del paciente, en Kilos, por el nivel de deseado del factor.

El resultado indica el número de unidades requeridas de factor por dosis.

III
Srivastava, 2008.

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.

III
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.

III
(E. Shekelle)
Brooker, 2008



En hemorragia que ponga en riesgo la vida, en hemofilia A, el factor VIII se administra cada 8 horas para mantener niveles de factor al 100% mínimo por 24 horas, posteriormente cada 12 horas por 72 horas, manteniendo un nivel mínimo de factor de 50% hasta por 3 semanas.

En la hemofilia B, se administra factor IX cada 12 horas, para mantener niveles de factor al 80% mínimo por 24 horas posteriormente cada 18 horas, manteniendo un nivel mínimo de factor de 50% hasta 3 semanas y no menos de 2.

III
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
Srivastava. 2006
Mannucci, 1998
Ludlam, 2005
Ljung, 2008

E

En los pacientes con hemofilia y hemorragia del SNC, se recomienda elevar el nivel del factor al 100% de actividad durante las primeras 72 horas (ver cuadro de clasificación). Posteriormente mantenerse el tratamiento por 3 semanas, y continuar en profilaxis.

C
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
C
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.
C
Srivastava. 2006
C
(E. Shekelle)
Mannucci, 1998
Ludlam, 2005
Ljung, 2008

E

En los procedimientos invasivos menores se requiere del factor con un nivel de actividad entre 40 y 60%, aplicar una hora previa al procedimiento.

Se recomienda que previo a cualquier procedimiento invasivo se realice determinación de inhibidores y tiempos de coagulación con correcciones.

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
IV
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.
IV
Srivastava. 2006
III
(E. Shekelle)
Mannucci, 1998
Ludlam, 2005
Ljung, 2008

E

Se recomienda en procedimientos invasivos mayores elevar el factor deficiente al 100% en hemofilia A y de 60 a 80% en hemofilia B.

En procedimientos invasivos menores se requiere de actividad del factor del 40-60% en la hemofilia A y 30% en 30% en la hemofilia B.

La administración se realizará 1h antes de iniciar el procedimiento.

C
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
C
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.
C
Srivastava. 2006
C
(E. Shekelle)
Mannucci, 1998
Ludlam, 2005
Ljung, 2008

E

Los objetivos del tratamiento en la hemartrosis son: controlar la hemorragia, y el dolor, disminuir el daño articular y prevenir las secuelas.

IV
(E. Shekelle)

Srivastava 2012

IV
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.

III
Srivastava. 2006

C
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.

R

Se deben concentrar todos los esfuerzos para prevenir la recurrencia de hemartrosis. El personal de salud, el paciente y familiares deben conocer la necesidad de realizar un tratamiento intensivo y una adecuada rehabilitación para romper el ciclo hemorragia-sinovitis-hemorragia.

C
Srivastava. 2006

C
(E. Shekelle)
Mannucci, 1998
Ludlam, 2005
Ljung, 2008

4.1.3.3 MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Existen diferentes modalidades terapéuticas para el paciente con hemofilia con el objetivo de mejorar la calidad y esperanza de vida. Estos tipos de tratamientos son:

1. Profilaxis primaria.
2. Profilaxis secundaria.
3. Tratamiento oportuno o a demanda en el domicilio.
4. Tratamiento a demanda en el centro hospitalario.

III
(E. Shekelle)
Srivastava 2012

E

El tratamiento domiciliario no se asocia a efectos adversos graves y es ampliamente aceptado por los pacientes y familiares. Este modelo de atención es aceptado en el mundo, existiendo consenso de que mejora la calidad de vida de los pacientes y que permite iniciar más precozmente el tratamiento, lo que incide en menores días de terapia, menos daño articular y más costo-utilidad.

III
(E. Shekelle)
Salek 2010
Martínez, 2004
Korninger, 1987

R

El tratamiento a demanda u oportuno en casa se debe llevar a cabo en pacientes que no sean candidatos a profilaxis primaria ni secundaria; o que a pesar de encontrarse en profilaxis presentan un evento hemorrágico.

Se debe proporcionar la cantidad suficiente para el tratamiento de 2 a 3 episodios hemorrágicos; sin embargo, es necesario individualizar el tratamiento para cada caso.

C
(E. Shekelle)
Salek 2010

Martínez, 2004
Korninger, 1987

R

El factor debe administrarse dentro de las 2 horas siguientes a los síntomas de un evento hemorrágico.

C
(E. Shekelle)
Salek 2010

Martínez, 2004
Korninger, 1987

4.1.3.3.1 OPCIONES DE PROFILAXIS

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La profilaxis es la administración del factor deficiente de manera regular y programada, cuando menos 46 semanas al año y a largo plazo para prevenir hemorragias o artropatías.

II b
(E. Shekelle)

Berntorp, 2003
Carcao 2004
Coppola 2008.
Gringeri 2011
Coppola 2012
Berntorp 2012
M.Gissel 2012

E

Con la profilaxis los pacientes tienen la oportunidad de asistir de manera regular a la escuela, realizar actividades físicas, sociales y tener una mejor calidad de vida.

IIb
(E. Shekelle)

Aledort, 1994
Nilsson, 1992.
Carcao 2004
Coppola 2008.
Gringeri 2011
Coppola 2012
Berntorp 2012
M.Gissel 2012



La profilaxis se clasifica en:

- **Primaria,**
- **Secundaria y**
- **Situaciones especiales.**

II b
(E. Shekelle)
Coppola 2008.
Berntorp, 2003.



Profilaxis primaria: hay dos tipos:

- 1) Por edad, antes de los dos años de vida y sin haber presentado hemartrosis
- 2) Después del primer evento hemorrágico articular.

II b
(E. Shekelle)
Berntorp, 2003.
Coppola, 2008.



La profilaxis primaria es más efectiva cuando se inicia antes de los 30 meses de vida y antes de que exista daño articular.

I b
(E. Shekelle)
Manco-Jonhson,2007.
Gringeri, 2011.

III
(E. Shekelle)
Biss, 2008.
Coppola, 2009.
Coppola 2012



Se recomienda que todos los pacientes con actividad del factor plasmático <2%, edad menor de 30 meses y máximo una hemartrosis se integren a profilaxis primaria.

A
(E. Shekelle)
Manco-Jonhson,2007.
Gringeri, 2011.

C
(E. Shekelle)
Biss, 2008.
Coppola, 2009.
Coppola 2012



La **profilaxis secundaria** consiste en tratamiento con factor de reemplazo en forma periódica y programada, a largo plazo, por lo menos 46 semanas al año; y son candidatos a esta, pacientes que no cumplen criterios para profilaxis primaria.

IIb
(E. Shekelle)
Coppola, 2008.
Mancuso, 2009.
Liou WS 2011
Valentino 2012



Pacientes que no cumplen criterios para iniciar profilaxis primaria, que presenten hemartrosis de repetición, daño articular o hemorragias graves se recomienda incluirlo en profilaxis secundaria, independientemente de la edad.

B
(E. Shekelle)
Berntorp, 2003.
Coppola, 2008.
Valentino, 2004.

E

La **profilaxis en situaciones especiales** consiste en la administración de concentrados del factor temporalmente cuando el paciente será sometido a procedimientos quirúrgicos o invasivos, así como programas de rehabilitación especial.

II b
(E. Shekelle)
Coppola, 2008.

R

Todo paciente con hemofilia, independientemente del nivel de actividad del factor deficiente, es recomendable que reciba esquema de profilaxis con factor previo a cualquier procedimiento invasivo y continuar con terapia de remplazo, si lo requiere.

B
(E. Shekelle)
Berntorp, 2003.
Coppola, 2008.
Valentino, 2004.

✓/R

Para que niños con hemofilia puedan realizar actividades similares a otros de su misma edad se recomienda que reciban profilaxis.

Punto de Buena Práctica

4.1.3.3.2 PROFILAXIS PRIMARIA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La mayoría de los estudios reportan que el inicio de la profilaxis primaria de forma temprana disminuye el riesgo de daño articular.

I b
(E. Shekelle)
Carcao, 2010.
Gringeri, 2011.
Manco-Johnson, 2007.

II b
(E. Shekelle)
Feldman, 2006

E

En el estudio de Manco-Johnson, la profilaxis primaria se inició antes de los 30 meses de edad, observándose prevención del daño articular en 93% en el grupo de profilaxis y 55% en el grupo de terapia episódica (P=0.006)

I b
(E. Shekelle)
Manco-Johnson, 2007.

R

Se recomienda comenzar la profilaxis primaria en los pacientes menores de 30 meses de edad.

A
(E. Shekelle)
Gringeri, 2011.
Feldeman, 2006.
Manco-Johnson, 2007.

B
(E. Shekelle)
Coppola, 2008.
Coppola, 2009.
Coppola 2012

E

Manco-Johnson, incluyó en profilaxis a pacientes con actividad del Factor VIII menor a 2% mientras que, Gringeri con menos de 1% de actividad.

I b
(E. Shekelle)
Manco-Johnson, 2007.
Gringeri, 2011

R

Se recomienda iniciar la profilaxis primaria en pacientes con actividad del factor deficiente menor de 2% que tengan fenotipo de hemofilia grave.

A
(E. Shekelle)
Manco-Johnson, 2007.
Gringeri, 2011.
Coppola 2012

E

Manco-Johnson utilizó las siguientes dosis para profilaxis :

- 25 UI/Kg, en días alternos.

1b
(E. Shekelle)
Manco-Johnson, 2007.

E

Esquema Canadiense (esquema escalonado) se utilizan dosis escalonadas de factor iniciando Factor VIII a 50 UI/Kg, una vez por semana; seguido de 30 UI/Kg/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.

IIb
(E. Shekelle)
Feldman, 2006.
Blanchette V, 2010.
Carcao 2010.

E

En el **ESPRIT** utilizan dosis de 25 UI/Kg/día, tres veces a la semana; incrementando hasta 40 UI/Kg/día, dependiendo del número de eventos hemorrágicos. Si el factor VIII plasmático es menor de 1% pero sin eventos hemorrágicos, no se modifica la dosis de factor en UI/kg.

II a
(E. Shekelle)
Gringeri, 2011.

E

Aunque no existe suficiente evidencia de los regímenes para profilaxis en hemofilia B, la dosis y frecuencia de aplicación de la terapia de remplazo con el factor IX es de 25-40 UI/kg peso corporal 2 veces por semana

III
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
Coppola 2012



En pacientes con hemofilia B se recomienda la profilaxis primaria con Factor IX a dosis de 30 UI/kg de peso corporal una vez a la semana

Punto de Buena Práctica



El esquema de profilaxis debe ser individualizado; con base a la edad, accesos venosos, fenotipo hemorrágico actividad y disponibilidad de los concentrados de factor. En lactantes se debe iniciar la profilaxis una vez a la semana y escalar la profilaxis dependiendo del fenotipo hemorrágico y de los accesos venosos

III
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.
Carcao M 2010



El esquema de profilaxis dependerá de la cantidad de factor disponible y el número de pacientes que recibirán tratamiento.

El esquema de dosis escalonada modificado para subir al siguiente nivel con un evento hemorrágico espontáneo articular o cualquier hemorragia que ponga en peligro la vida o las funciones.

C
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
Carcao M



La profilaxis en adolescentes y adultos ofrece beneficios clínicos y los gastos de la profilaxis comparado con el tratamiento a demanda puede ser balanceado por los días de trabajo/escuela ganados, disminución de la necesidad de cirugía ortopédica y mejoría de la calidad de vida

III
(E. Shekelle)
Hay CR 2007



Aunque no existe evidencia contundente se recomienda no suspender la profilaxis primaria cuando lleguen a la adolescencia, ya que puede ocurrir hemartrosis, otras hemorragias y disminución de la calidad de vida si se discontinua ésta.

C
(E. Shekelle)
Hay CR 2007



Se recomienda el esquema canadiense, después de una hemartrosis escalar al siguiente nivel. Al igual que en el ESPRIT no modificar la dosis del factor en UI/kg y la frecuencia si no hay hemartrosis, independientemente de la actividad del factor plasmático

Punto de buena práctica

4.1.3.3 PROFILAXIS SECUNDARIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>La profilaxis secundaria se realiza en todo paciente con más de dos hemorragias en una misma articulación o con daño articular o en pacientes mayores de 30 meses.</p>	<p>Ila (E. Shekelle) <i>Brooker 2008</i></p> <p>IV <i>Skinner, 2006</i> <i>Colvin, 2008</i> <i>Stobart, 2007</i> <i>Petrini, 2007</i> <i>Valentino 2012</i> <i>Coppola 2012</i></p>
<p>R</p>	<p>La profilaxis secundaria debe efectuarse cuando los pacientes no cumplan con los criterios para la profilaxis primaria y cuando exista algún grado de daño articular.</p>	<p>A (E. Shekelle) <i>Richards, 2010.</i> <i>Liou WS 2011</i> <i>Coppola 2012</i></p>
<p>E</p>	<p>El objetivo de la profilaxis secundaria 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 revierte el daño articular ya establecido</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Richards, 2010</i></p> <p>Iib (E. Shekelle) <i>Liou, 2011</i></p> <p>III (E. Shekelle) <i>Coppola 2012</i></p>
<p>E</p>	<p>Liou y colaboradores encontraron que el número de episodios hemorrágicos fue significativamente menor en los pacientes que recibieron profilaxis secundaria, a diferencia de aquellos con tratamiento a demanda. En el análisis fármaco-económico se demostró que la profilaxis secundaria es una alternativa de tratamiento de menor costo en comparación con tratamiento a demanda.</p>	<p>Iib (E. Shekelle) <i>Liou, 2011.</i> <i>Fisher 2011</i> <i>Valentino 2012</i></p>



La dosis de factor VIII para la profilaxis secundaria va de 25 a 30 UI/Kg/día, dos a tres veces por semana. Faltan estudios de costo eficacia para identificar la dosis mínima necesaria para mantener el control de los eventos hemorrágicos

IV
(E. Shekelle)
Richards, 2010
Srivastava 2012



Aunque no existe suficiente evidencia de los regímenes para profilaxis secundaria en hemofilia B, la dosis y frecuencia de aplicación de la terapia de remplazo con el factor IX es de 50 UI/kg peso corporal 2 veces por semana

III
(E. Shekelle)
Liou, 2011
Valentino, 2004



En pacientes con hemofilia B se recomienda la profilaxis secundaria con Factor IX a dosis de 30 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana

III
(E. Shekelle)
Srivastava 2012
IV
(E. Shekelle)
Panicker 2003

Punto de Buena Práctica

4.1.3.3.4 PROFILAXIS EN PACIENTES CON INHIBIDOR

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



Los pacientes con hemofilia A e inhibidores tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas y progresión a estadios finales del daño articular y las estrategias efectivas para prevención de las hemorragias aún no han sido establecidas.

IIb
[Shekelle]
Leissinger C 2011



Los pacientes con inhibidor de alta respuesta (> 5 UB) deben de tratarse con agentes tipo puente (bypass): factor VIIa recombinante (rFVIIa) y Concentrado de Complejo Protrombínico activado (CCPa).

III
[Shekelle]
Berntorp 2012
Hay CRM, 2006.
Gringeri A, 2005.



La profilaxis secundaria puede ser una opción en pacientes con hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta con hemorragias frecuentes, para disminuir el número de eventos hemorrágicos y mejorar la calidad de vida

I
[Shekelle]
Berntorp 2012
Konkle J, 2007.
Hoots WK, 2008.
IV
[Shekelle]
Jiménez-Yuste V, 2009.
Valentino LA, 2009.

- E** La profilaxis secundaria se realiza con rFVIIa o CCPa en hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta. Konkle y cols demostraron que el uso de rFVIIa disminuye la frecuencia de hemorragia en 45-59% (dosis 90 o 120 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$) durante tres meses
- IV**
[Shekelle]
Konkle J, 2007.
Hoots WK, 2008.
- E** En profilaxis secundaria el uso de CCPa de 50-100 UI/Kg, tres veces por semana reduce el 50% el número de eventos de hemorragia. El CCPa pueden tener potencial de respuesta anamnésica y la administración para profilaxis es por periodos cortos de 3-6 meses
- IV**
[Shekelle]
Jiménez-Yuste V, 2009.
- E** En profilaxis secundaria con CCPa a dosis de 85 UI/kg \pm 15% 3 días a la semana un estudio prospectivo cruzado demostró una reducción de todos los eventos hemorrágicos, mientras se encontraban en profilaxis vs tratamiento a demanda con una p significativa.
- IIb**
[Shekelle]
Leissing C 2011
- E** En pacientes con hemofilia e inhibidores se ha demostrado que la profilaxis con el CCPa disminuye 85% de los episodios de hemorragia, mejorando así la calidad de vida.
- III**
(E. Shekelle)
Perry D, 2010
- E** En una serie de casos de pacientes con inhibidores tratados en profilaxis con CCPa a 100 UI/kg/día, se observó disminución en los episodios hemorrágicos, y mejoría en el estatus ortopédico y en la calidad de vida. Durante los episodios hemorrágicos los pacientes recibieron 100 UI/Kg/día, tres veces a la semana (sin pasar de 200 UI/Kg/día). Tres de los pacientes tratados con profilaxis diaria recibieron el régimen de tolerancia inmune.
- III**
(E. Shekelle)
Valentino, 2009
- E** Un estudio retrospectivo en pacientes tratados con CCPa (5 casos) y rFVIIa (5 casos) mostró disminución del número de episodios hemorrágicos con ambas alternativas. Las dosis utilizadas fueron para CCPa 50 UI/Kg/tres veces por semana y para rFVIIa 90 mcg/Kg, por día.
- III**
(E. Shekelle)
Jiménez-Yuste, 2009

Para profilaxis de pacientes con hemofilia e inhibidores de alta respuesta se recomienda utilizar cualquiera de las siguientes alternativas:



- CCPa: 50 a 100 UI/Kg/día, una a tres veces por semana
- rFVIIa 90 a 270 mcg/Kg, por día.

Se requieren mas estudios controlados para fijar criterios de dosis y frecuencia en ésta modalidad de tratamiento; e incluso en la elección del tipo de concentrado

C
(E. Shekelle)
 Carcao, 2010.
 Valentino, 2009.
 Jiménez-Yuste, 2009
 Leissinger C 2011

4.1.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ADYUVANTE

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>La desmopresina incrementa de manera transitoria los niveles plasmáticos del Factor VIII y FvW</p>	<p>IV (E. Shekelle) Srivastava 2012 Mannucci, 1997.</p>
 <p>Por su mecanismo de acción la desmopresina sólo tiene indicación en hemofilia A leve a moderada que sean respondedores.</p>	<p>IV (E. Shekelle) Mannucci, 1997.</p>
 <p>Se recomienda el uso de desmopresina en pacientes con Hemofilia A leve a moderada con hemorragias no significativas y procedimientos quirúrgicos menores. En quienes se haya verificado la respuesta a la misma.</p>	<p>D (E. Shekelle) Mannucci, 1997.</p>
 <p>La desmopresina administrada en dosis de 0.3 ug/Kg de peso aumentará, en promedio, el Factor VIII y el FvW de 3 a 5 veces de las concentraciones basales de estos factores en un lapso de 30 a 60 minutos</p>	<p>IV (E. Shekelle) Mannucci, 1997.</p>
<p>La dosis recomendada de desmopresina varía según la vía de administración:</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Por vía intravenosa: la dosis es 0.3 ug/Kg de peso en 20-30 mL de solución fisiológica en infusión continua durante 30 minutos. • Por vía nasal, la dosis es 150ug en menores de 50 kg y 300ug en mayores de 50 kg. 	<p>D (E. Shekelle) Mannucci, 1997. Srivastava 2012.</p>

E

Los pacientes con hemofilia frecuentemente presentan hemorragia en mucosas, esto se debe a la gran actividad fibrinolítica. Esto sustenta el empleo de agentes antifibrinolíticos.

IV
Srivastava 2012.

E

Los antifibrinolíticos más utilizados son al ácido epsilón aminocapróico (Amicar) que se indica a dosis de 50-60 mg/Kg cada 6 horas, pueden administrarse por vía oral, intravenosa o tópica.

III
Guía Clínica para el manejo de la Hemofilia del niño y el adulto. Gobierno de Chile Ministerio de salud 2007.

E

En hemorragias leves, los antifibrinolíticos pueden usarse solos o combinados al tratamiento. Están contraindicados en pacientes con hematuria ya que al no lizar el coágulo éste puede obstruir el tracto urinario y su administración por vía intravenosa con el uso concomitante de CCPa.

IV
(E. Shekelle)
World Federation of Hemophilia. 2012

R

Se recomienda el empleo de antifibrinolíticos para hemorragias en mucosas en pacientes con hemofilia A y B. Pueden administrarse por vía intravenosa o localmente.
Evitar el uso concomitante con CCPa o en hematuria

IV
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.
III
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.
C
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.

4.1.5 EJERCICIOS RECOMENDADOS EN NIÑOS CON HEMOFILIA

Evidencia / Recomendación

E

El niño con hemofilia debe tener una vida activa fomentando el deporte para fortalecimiento muscular e incrementar la autoestima; evitando deportes de contacto. El paciente debe consultar con su médico antes de realizar cualquier actividad deportiva.

Nivel / Grado

IV
(E. Shekelle)
World Federation of Hemophilia. 2012.
III
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.

R

Se recomiendan actividades de bajo impacto; como natación, caminata, y ciclismo con protección adecuada. Evitar deportes de contacto como el rugby, fútbol, basquetbol, box y luchas. Comentar con el médico los cuidados previos que debe llevar.

D
(E. Shekelle)
Srivastava 2012.
C
(E. Shekelle)
Ministerio de salud de Chile, 2007.

4.1.6 SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>Se recomienda contar con un registro completo de:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Número de hemorragias, naturaleza, causa (espontánea o traumática) y localización. b) Número de días de ausentismo escolar y de inactividad física. c) Calendario de días de aplicación y dosis utilizada de la profilaxis d) Número y cantidad de tratamientos adicionales (concentrados aplicados fuera de la profilaxis). 	<p>III (E. Shekelle) <i>Carcao, 2010.</i> <i>Gringeri, 2011.</i> <i>Feldeman, 2006.</i> <i>Manco-Johnson, 2007.</i> <i>Richards, Guías Británicas de Profilaxis, 2010.</i> <i>Srivastava 2012</i></p>
<p>E</p>	<p>El examen físico debe seguir un protocolo, utilizando una escala de valoración articular con la que se pueda detectar tempranamente la artropatía hemofílica y evaluar su progresión (ver sección de escalas).</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Carcao, 2010.</i> <i>Gringeri, 2011.</i> <i>Feldeman, 2006.</i> <i>Manco-Johnson, 2007.</i> <i>Richards, Guías Británicas de Profilaxis, 2010.</i></p>
<p>E</p>	<p>Para la determinación del nivel de factor circulante se recomienda tomar la muestra de 48 a 72 horas después de la última aplicación de factor y justo antes de la siguiente dosis.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Richards, Guías Británicas de Profilaxis, 2010.</i> <i>Srivastava 2012</i></p>

E	<p>Realizar la determinación de inhibidor:</p> <p>a) Cada 5 días de exposición hasta los 20 días de exposición (DE)</p> <p>b) Cada 10 días a partir de los 21 DE, hasta los 50 DE.</p> <p>c) Cada 6 meses hasta los 150 DE.</p> <p>d) Posteriormente cada año o cuando clínicamente se sospeche.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>De Moerloose P 2012.</i></p>
E	<p>El inhibidor puede cuantificarse por el método de Bethesda ; sin embargo, en caso de resultados ≥ 0.6 UB se recomienda confirmar con el método modificado de Nijmegen si se dispone</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Feldman, 2006.</i> <i>Richards, Guías Británicas de Profilaxis, 2010.</i></p>
E	<p>Una vez realizado el diagnóstico de hemofilia, es necesario la búsqueda de enfermedades transmitidas por transfusión a través de pruebas de serología viral.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Farrugia, 2004</i> <i>Teite, 1998</i> <i>Pipe, 2004</i></p>
R	<p>Se recomienda realizar determinación de inhibidores y estudios de escrutinio para Virus de la Hepatitis C (VHC), Hepatitis B (VHB) y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en pacientes con diagnóstico de hemofilia.</p>	<p>C (E. Shekelle) <i>Barrowcliffe TW, 2004</i></p>
E	<p>En los pacientes con profilaxis se deben realizar estudios de imagen cuando haya una indicación clínica específica. Considerar ultrasonografía, resonancia y rayos x</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>De Moerlos 2012</i></p>
E	<p>Se recomienda medir la calidad de vida por medio de cuestionarios validados o de manera indirecta registrando ausentismo escolar y falta de actividad física.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Carcao, 2010.</i> <i>Gringeri, 2011.</i> <i>Feldman, 2006.</i> <i>De Moerlos 2012</i></p>
E	<p>Todo paciente con hemofilia debe ser derivado oportunamente (después del primer año de vida) al servicio de medicina física y rehabilitación u ortopedia para detección temprana de alteraciones musculoesqueléticas, así como educación sobre ejercicios de fortalecimiento muscular.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>World Federation of Hemophilia. 2012.</i> III (E. Shekelle) <i>Srivastava 2012.</i></p>



El médico ortopedista y de medicina física y rehabilitación deben formar parte del equipo multidisciplinario que trata al paciente con hemofilia.

D
(E. Shekelle)
World Federation of Hemophilia. 2012.

4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>Se recomienda referir a las unidades de <u>segundo o tercer nivel</u> a pacientes de con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varón con o sin antecedentes heredofamiliares de hemorragia y TTPa prolongado. • Hemorragia de intensidad no relacionada a la gravedad del traumatismo, y mayor a lo esperado en el trans y postoperatorio. • Exceptuando los pacientes con alteraciones hemorrágicas adquiridas. 	Punto de Buena Práctica
<p>Se recomienda referir a las unidades de <u>segundo o tercer nivel</u> a los pacientes que cumplan las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recién nacido varón, con antecedentes familiares de hemofilia. • Pacientes con diagnóstico de certeza de hemofilia y otras alteraciones de la coagulación que están siendo atendidos en una Unidad Médica que cuente con médico hematólogo y los recursos de tratamiento pero que requiere de valoración por ortopedia, rehabilitación, cirugía maxilo-facial, neurocirugía. 	Punto de Buena Práctica
<p>Todos los casos deben referirse con un resumen clínico.</p>	Punto de Buena Práctica
<p>Se recomienda enviar de 3er a 2o nivel a los pacientes que cumplan con las condiciones para la vigilancia y tratamiento como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes en quienes no se documenta hemofilia y otras alteraciones hereditarias de la coagulación. • Pacientes con descripción precisa del tratamiento establecido en el 3er nivel de atención. 	Punto de Buena Práctica

5. ANEXOS

5.1 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, "la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales" (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

CUADRO I. ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES.

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes/opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-659

5.2 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre el tratamiento de la hemofilia en pacientes pediátricos.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre el tratamiento de la hemofilia en pacientes pediátricos en las siguientes bases de datos: Fisterra, Guidelines Internacional Networks, Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo selecciono las guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

- Idioma inglés y español
- Metodología de medicina basada en la evidencia
- Consistencia y claridad en las recomendaciones
- Publicación reciente
- Libre acceso

Se encontraron 7 guías las cuales fueron seleccionadas:

- Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia. www.wfh.org.
- Guía Clínica para el manejo de la Hemofilia del niño y el adulto. Gobierno de Chile Ministerio de salud 2007.
- Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG. On Behalf of the European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005; 11:433–437.
- Martínez Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Benitez AH, Bravo LA, Collazo JJ, Esparza A, Paredes AR, Pompa GT, Rodríguez MH, Taboada C, Zurita FE. Comité Mexicano de Hemostasia y Trombosis. Consenso de expertos de hemofilia en México. Recomendaciones de Avándaro. *Gac Méd Méx* 2000;Vol. 136 Supl.2:163-166.
- Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collis P, Vidler V, Hanley J, Writing group: on behalf of Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149:498-507.
- Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. Scientific Committee, Royal Foundation 'Victoria Eugenia', Madrid and Department of Haematology, Hospital General Santa Barbara, Soria, Spain *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2008, 19:333–340.

- Uso adecuado de Factor VIII en el tratamiento de la hemofilia A. Consejería de Salud Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Conferencia de Consenso. Junio 2000.

De estas guías se tomaron gran parte de las recomendaciones. Para las recomendaciones no incluidas en las guías de referencia el proceso de búsqueda se llevó a cabo en Pubmed y Cochrane Library Plus utilizando los términos y palabras claves: "Hemophilia/Haemophilia treatment in children".

La búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos controlados en idioma inglés y español, publicados a partir del 2000

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleó el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo ✓ y recibieron la consideración de punto de buena práctica y alcanzada mediante consenso.

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.

CUADRO II. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD.

Severidad de la Enfermedad	Nivel de factor coagulante (VIII o IX)	Episodios Hemorrágicos
Grave	< 1% (0.01 UI/mL)	Espontáneos y principalmente en músculos y articulaciones
Moderada	1 - 5% (0.01 – 0.05 UI/mL)	Ocasionalmente espontáneos. grave con trauma o cirugía.
Leve	5 -40% (0.05 – 0.040 UI/mL)	Únicamente con trauma o cirugía

Fuente: World Federation of Hemophilia. 2008.

CUADRO III. INCIDENCIA DE HEMORRAGIAS EN HEMOFILIA

Incidencia de las diferentes localizaciones de la hemorragia	
Hemartrosis	70%-80%
• Músculos/tejidos blandos:	10%-20%
• Otras hemorragias importantes:	5%-10%
• Hemorragias en el SNC	< 5%
Incidencia de hemorragias en diferentes articulaciones	
• Rodilla:	• 45%
• Codo:	• 30%
• Tobillo:	• 15%
• Hombro:	• 3%
• Muñeca:	• 3%
• Cadera:	• 2%
• Otras:	• 2%

Fuente: World Federation of Hemophilia. 2008.

CUADRO IV. DOSIS DE FACTORES DE COAGULACIÓN DE ACUERDO AL NIVEL DE ACTIVIDAD DESEADO.

Tipo de Hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel Deseado	Duración(días)	Nivel Deseado	Duración(días)
Articular	40% - 60% (20-30 u/Kg)	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada	40%-60% (40-60 u/Kg)	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada
Muscular (excepto iliopsoas)	40% - 60% (20-30 u/Kg)	2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada	40%-60% (40-60 u/Kg)	2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada
Iliopsoas	80%-100% (40-50 u/Kg)	1-2	60%-80% (60-80u/Kg)	1-2
• Mantenimiento	30%-60% (15-30 u/Kg)	3-5, hasta resolución por imagenología como profilaxis secundaria durante fisioterapia	30%-60% (30-60 u/Kg)	3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC/Cabeza	80%-100%	1-7	60%-80%	1-7
• Inicial	50%	8-21 continuar con profilaxis	30%	8-21continuar con profilaxis
• Mantenimiento				
Cuello y garganta	80%-100%	1-7	60%-80%	1-7
• Inicial	50%	8-14	30%	8-14
• Mantenimiento				
Gastrointestinal	80%-100%	1-6	60%-80%	1-6
• Inicial	50%	7-14	30%	7-14
• Mantenimiento				
Renal	50%	3-5	40%	3-5
Laceración profunda	50%	5-7	40%	5-7
Cirugía (mayor)	80%-100% (40-50 UI/kg)	1-3	60%-80% (60-80UI/kg)	1-3
• Preoperatorio				
• postoperatorio	60%-80% (30-40UI/kg)	4-6	40%-60% (40-60 UI/kg)	4-6
	40%-60% (20-30 U/Kg)	7-14	30%-50% (30-50 UI/kg)	7-14

Fuente: World Federation of Hemophilia. 2008.

**CLASIFICACIÓN DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA:
TABLA . ESCALA DE ARNOLD-HILGARTNER**

Estadio	Hallazgos
0	Articulación normal
I	Sin anormalidades óseas Inflamación de los tejidos blandos
II	Osteoporosis y ensanchamiento de las epífisis No hay erosiones ni disminución del espacio articular
III	Quistes óseos subcondrales tempranos, deslizamiento de la rótula, incremento de la escontadura intercondilar del fémur distal o del húmero, espacio cartilaginoso restante conservado.
IV	Hallazgos del estadio III más avanzados, disminución del espacio cartilaginoso
V	Contractura fibrosa de la articulación, pérdida del espacio cartilaginoso articular, aumento marcado de la epífisis

5.4. MEDICAMENTOS

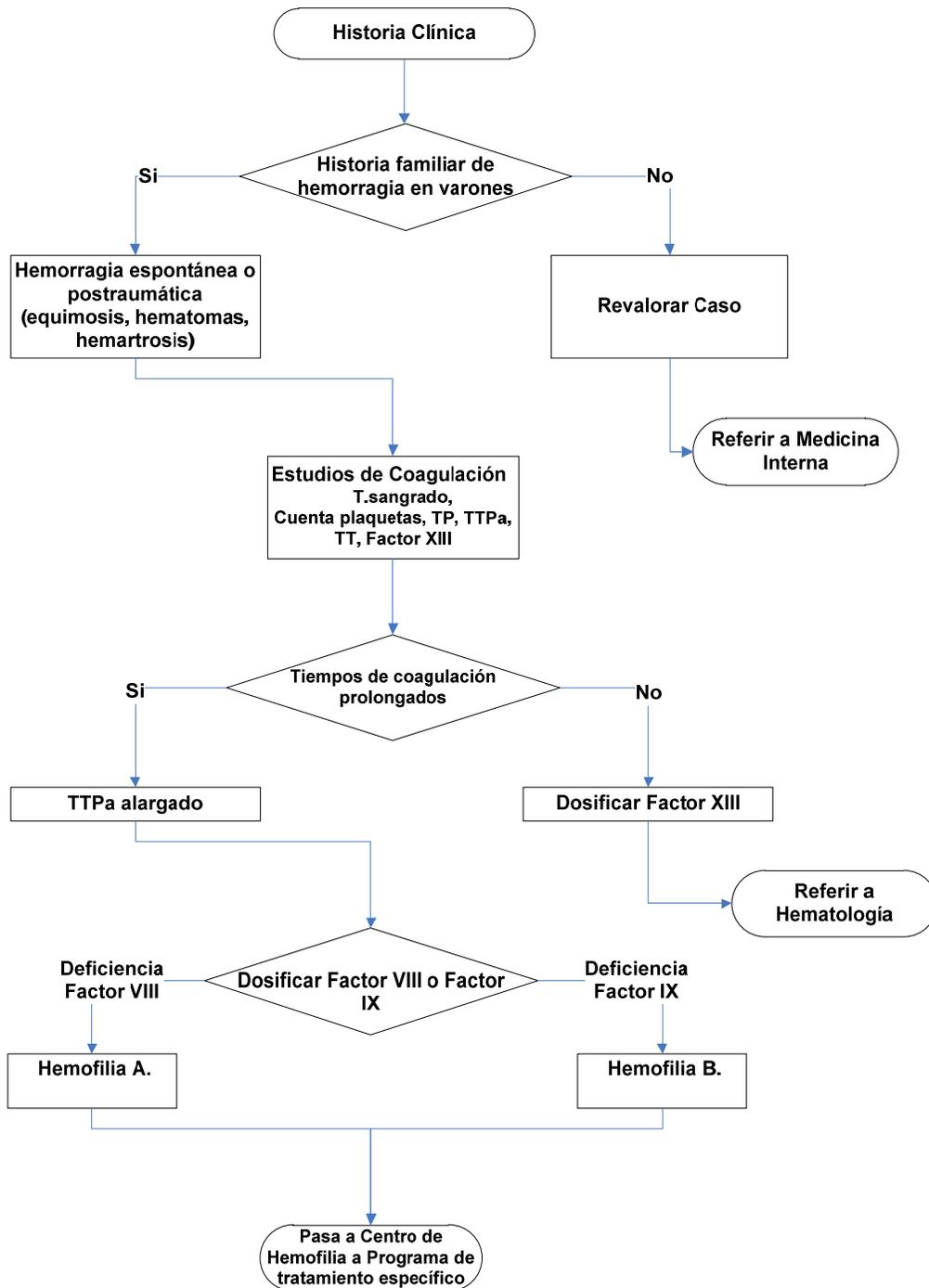
CUADRO V. MEDICAMENTOS DE USO EN HEMOFILIA.

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
4237	Acido Aminocaproico	Intravenosa (infusión). Adultos: Inicial 5 g / hora, continuar con 1 a 1.25 g / hora, hasta controlar la hemorragia; dosis máxima 30 g / día. Niños: 100 mg / kg de peso corporal / hora, continuar con 33.3 mg / kg de peso corporal / hora, hasta controlar la hemorragia; dosis máxima 18 g / día.	Solución Inyectable. Cada frasco ampula contiene: Acido aminocaproico 5 g. Envase con un frasco ampula con 20 ml.	Mareo, náusea, diarrea, malestar, cefalea, hipotensión, bradicardia, arritmias, tinitus, obstrucción nasal, lagrimeo, eritema, trombosis generalizada.	Los estrógenos y anticonceptivos orales aumentan la probabilidad de trombosis. Su uso junto con agentes antifibrinolíticos en el manejo de la hemorragia subaracnoidea aumenta la presencia de hidrocefalia, isquemia cerebral.	Hipersensibilidad al fármaco y evidencia de coagulación intravascular activa.
5169	Desmopresina (DDAVP)	Intravenosa (infusión). Adultos: 0.3 microgramos / kg de peso corporal; se puede repetir la dosis a las 6 horas.	SOLUCION INYECTABLE Cada ampolleta contiene: Acetato de desmopresina 15 µg Envase con 5 ampolletas con un ml.	Dolor abdominal, náusea, rubor facial durante la administración, palidez, cefalea. Retención hídrica, hiponatremia	La carbamazepina, clorpropamida y antiinflamatorios no esteroideos incrementan el efecto anti diurético.	Hipersensibilidad al fármaco. Enfermedad de von Willebrand tipo 2 y 3 Enfermedad coronaria Hipertensión arterial. Hemofilia B. Congestión nasal. Evitar su uso en niños menores de 2 años y mujeres embarazadas.
4238	Factor de Coagulación VII Activado Recombinante	Intravenosa (bolo, infusión). Adultos: 90 microgramos / kg de peso corporal, por infusión, primera dosis. Aplicar dosis subsiguientes en intervalos de 3 - 6 horas. Niños: 90 a 120 microgramos / kg de peso corporal, primera dosis. Subsecuentes en intervalos de 3 - 6 horas.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor de coagulación VII alfa recombinante 60 000 UI (1.2 mg) Envase con un frasco ampula con liofilizado y un frasco ampula con 2 ml de diluyente, y equipo para su administración.	Dolor, fiebre, cefalea, náuseas y vómitos, cambios en la presión arterial y rash cutáneo. Se han reportado eventos trombóticos y trastornos de la coagulación como plaquetopenia, disminución del fibrinógeno y presencia del dímero D.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad a proteínas de bovino hámster o de ratón.
4250	Factor de Coagulación VII Activado Recombinante	Intravenosa (bolo, infusión). Adultos: 90 microgramos / kg de peso corporal, por infusión, primera dosis. Aplicar dosis subsiguientes en intervalos de 3 - 6 horas. Niños: 90 a 120	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor de coagulación VII alfa recombinante 240 000 UI (4.8 mg) Envase con un frasco ampula con	Dolor, fiebre, cefalea, náuseas y vómitos, cambios en la presión arterial y rash cutáneo. Se han reportado eventos trombóticos y	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad a proteínas de bovino hámster o de ratón.

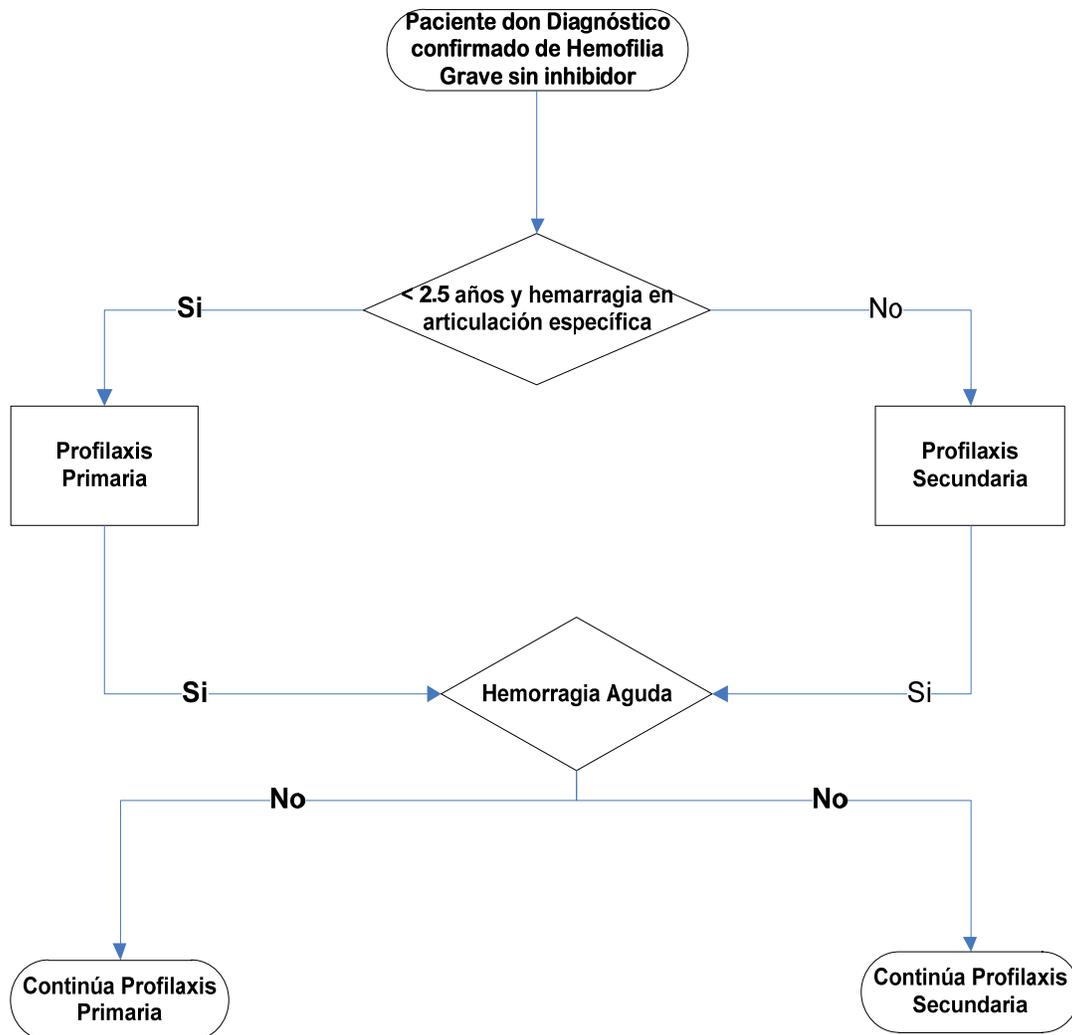
		microgramos / kg de peso corporal, primera dosis. Subsecuentes en intervalos de 3 - 6 horas.	lío filizado y un frasco ampula con 8 ml de diluyente, y equipo para su administración.	trastornos de la coagulación como plaquetopenia, disminución del fibrinógeno y presencia del dímero D.		
4239	Factor VIII derivado plasmático	Intravenosa.Lenta en bolo. Adultos y niños: Seguir recomendaciones de la tabla según el sitio de sangrado	Cada frasco con ampula con liofilizado contiene FVIII 250UI. Envase con un frasco ampula y diluyente.	Dolor en el sitio de inyección, cefalea, vértigo, reacciones alérgicas.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco, la administración de dosis altas puede producir hemólisis a pacientes con grupo sanguíneo A, B, o AB, no utilizar jeringa de vidrio para su administración.
5252	Factor VIII Recombinate	Intravenosa. Lenta en bolo Seguir recomendaciones de la tabla según el sitio de sangrado	Producto liofilizado en frasco de 250 UI/2.5ml y equipo de infusión desechable	Dolor en el sitio de inyección, cefalea, vértigo, reacciones alérgicas.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco, desarrollo de inhibidores
5238	Factor IX	Intravenosa (lenta). Adultos y niños:Seguir recomendaciones de la tabla según el sitio de sangrado. Las unidades que se requieren se calculanmultiplicando 0.8 a 1.0 UI / kg de peso corporal / % deseado en la concentración del factor IX.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor IX 400 a 600 UI Envase con un frasco ampula y diluyente.	Tromboembolia, hemólisis intravascular en pacientes con tipo sanguíneo A, B o AB, fiebre, rubor, hormigueo, hipersensibilidad, cefalea.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco. Hepatopatía, coagulación intravascular, fibrinolisis.
5343	Factor IX	Intravenosa (lenta). Adultos y niños: las unidades que se requieren se calculan multiplicando 0.8 a 1.0 UI / kg de peso corporal / % deseado en la concentración del factor IX.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor IX de coagulación recombinante 500 UI Envase con frasco ampula con liofilizado y frasco ampula con diluyente.	Tromboembolia, hemólisis intravascular en pacientes con tipo sanguíneo A, B o AB, fiebre, rubor, hormigueo, hipersensibilidad, cefalea.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco. Hepatopatía, coagulación intravascular, fibrinolisis.
5344	Factor IX	Intravenosa (lenta). Adultos y niños: las unidades que se requieren se calculan multiplicando 0.8 a 1.0 UI / kg de peso corporal / % deseado en la concentración del factor IX.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor IX de coagulación recombinante 1000 UI Envase con frasco ampula con	Tromboembolia, hemólisis intravascular en pacientes con tipo sanguíneo A, B o AB, fiebre, rubor, hormigueo, hipersensibilidad, cefalea.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco. Hepatopatía, coagulación intravascular, fibrinolisis.
4218	Concentrado de complejo protrombínico activado	Intravenosa (lenta) Adultos y niños	Producto liofilizado en frasco de 500 UI/20ml y equipo de infusión desechable	Tromboembolia, hemólisis intravascular en pacientes con tipo sanguíneo A, B o AB, fiebre, rubor, hormigueo, hipersensibilidad, cefalea.		Hipersensibilidad al fármaco. Hepatopatía, coagulación intravascular, fibrinolisis.

5.5 ALGORITMOS

ALGORITMO 1. SECUENCIA DIAGNÓSTICA EN HEMOFILIA



ALGORITMO 2. PROGRAMAS DE TRATAMIENTO EN HEMOFILIA



6. GLOSARIO.

- **Agentes puenteo (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
- **Centro de atención especializada en hemofilia** Unidad de atención médica que dispone de los recursos humanos, físicos y de equipamiento, necesarios para dar la atención integral del paciente
- **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:** Se utiliza para el tratamiento de la hemofilia A. Su origen puede ser derivado plasmático o recombinante.
- **Factor IX:** Se utiliza para el tratamiento de la hemofilia B. su origen puede ser derivado plasmático o recombinante.
- **Factores de la coagulación recombinantes:** Son los obtenidos a través de ingeniería genética sin proteínas humanas en su proceso de elaboración, se encuentran disponibles los factores VII, VIII y IX.
- **Fibrinólisis.** Degradación fisiológica o patológica de la malla de fibrina
- **Hemartrosis:** Hemorragia que en una articulación
- **Hematemesis:** Vómito de sangre
- **Hematoma:** Hemorragia dentro del tejidos blandos que produce un aumento de volumen
- **Hematuria:** Hemorragia en la orina
- **Hemofilia:** Enfermedad hemorrágica, hereditaria ligada al cromosoma X. Puede ser por deficiencia de FVIII (hemofilia A) o a la deficiencia de FIX (Hemofilia B)
- **Hemofilia Grave:** Cuando la actividad de FVIII o IX es menor a 1UI/dL (<1%)
- **Hemofilia leve:** Cuando la actividad de FVIII o IX es de 5 a 40 UI/dL (5-40%)
- **Hemofilia moderada:** Cuando la actividad de FVIII o IX es entre >1 y <5 UI/dL (1-5%)
- **Hemorragia mucocutánea:** extravasación de sangre en las mucosas.
- **Hemostasia:** Cese de una hemorragia
- **Inhibidores:** Aloanticuerpos contra uno de los factores de la coagulación, bloqueando la actividad del factor que se transfunde
- **Inhibidores de alta respuesta:** titulación ≥ 5 UB; significancia clínica y terapéutica
- **Inhibidores de baja respuesta:** titulación < 5 UB
- **Medicamentos coadyuvantes:** antifibrinolíticos, fibrinas adhesivas y desmopresina
- **Profilaxis transitoria:** Infusión de factor deficiente anticipada a la hemorragia, previo a ejercicios o procedimientos invasivos
- **Profilaxis primaria** Infusión de factor deficiente de manera sistemática y continua para prevenir hemorragias en personas con hemofilia con menos de 2% de actividad del factor deficiente, con la finalidad de prevenir daño articular.
- **Profilaxis secundaria** Se aplica a pacientes que no cumplen criterios de profilaxis primaria.

- **Tratamiento de remplazo:** es la administración por vía intravenosa del factor de la coagulación deficiente (VIII o IX) o agentes de puenteo (CCPa concentrados de complejo protrombinico o FVIIr) ya sea derivados plasmáticos o de origen recombinante
- **Unidades Bethesda (UB)** Unidad de medición de un anticoagulante o inhibidor circulante contra el factor VIII ó IX de la coagulación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA, et al Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010; 1-20
2. Astermark J, Donfield SM, DiMichelle DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor – The Feiba® NovoSeven® Comparative Study (FENOC). *Blood* 2007; 109: 546-51.
3. Barrowcliffe TW. Monitoring haemophilia severity and treatment: new or old laboratory test. *Haemophilia* 2004;10: 109-14.
4. Bennett SE, Lehman CM, Rodgers GM. Laboratory Hemostasis. A Practical Guide for Pathologists. New York, NY, USA. Springer Science 2007.
5. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmström M, Ljungverg B, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Säwe J. Treatment of Haemophilia A & B & von Willebrand disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012; 18: 158-65
6. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuroli C, Pérez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia* 2012; 18 (suppl 2):15-23. DOI 10.1111/j.1365-2516.2012.02796.
7. Berntorp E. et al Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9: 1-4.
8. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, et al. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia* 2008; 14: 923-30.
9. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16:181-88.
10. Brooker M. Registry of clotting factor concentrates. World Federation of hemophilia, 8ª Ed. 2008. www.wfh.org.
11. Carcao M, Chambost H, Ljing R. Divising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia* 2010;16:4-9.
12. Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Reviews* 2004;18: 101–113.
13. Carcao MD, Lambert T. Prophylaxis in haemophilia with inhibitors: update from international experience. *Haemophilia* (2010), 16 (Suppl 2); 16-23
14. Chuansumrit A, Mc Craw A, Preston EF. Essential issues of laboratory investigation for patients with haemophilia and bleeding disorders. *Haemophilia*. 2004; 10: 105-8.
15. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J. For the inter

- disciplinary working group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14: 361–374.
16. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. Scientific Committee, Royal Foundation 'Victoria Eugenia', Madrid and Department of Haematology, Hospital General Santa Barbara, Soria, Spain Blood Coagulation and Fibrinolysis 2008, 19:333–340.
 17. Coppola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transf* 2008; 6: s4-s11.
 18. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost* 2009; 101: 674-681.
 19. Coppola A, Tagliaferri A, Capua M, Franchini M. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:79-94.
 20. De Moerloose P, Fisher K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012, 18; 319-325
 21. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 47-54.
 22. Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A. C 2012 disponible en [URL:\(acceso 18-10-2012\)](http://www.hemofilia.org.mx) . www.hemofilia.org.mx
 23. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, Robinson S, Luke KH, Wu JKM, Gill K, Lillicrap D, Babyn P, McLimont M, Blanchette VS. On Behalf of the association of hemophilia clinic directors of canada prophylaxis study group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4: 1228–1236
 24. Fisher K, Pouw M, Lewandowski D, Janssen M, Vanderberg M. A modeling approach to evaluate a long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica* 2011; 96 (5) 738-743
 25. Gissel M, Whelihan L, Ferris LA, Mann KG, Rivard GE. The influence of prophylactic factor VII in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2012;18:193-199.
 26. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Matovani, Manucci, M, The and ESPRIT study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thrombos Haemostas* 2011; 9: 700-10.
 27. Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with hemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11: 611-9.
 28. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. British committee for standards in haematology. *Haemophilia* 2008; 14: 671–684.
 29. Hay CRM, Collins BPW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2006; 133: 591-605.
 30. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13(suppl2):10-15

31. Jiménez-Yuste V, Álvarez MT, Martín-Salces M, Quintana M, Rodríguez-Merchan C, Lopez-Cabarcos C, Velasco F, Hernández-Navarro F. Prophylaxis in 10 patients with severe hemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia* 2009;15:203-209.
32. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:740-743.
33. Keeling D, Tait C, Makris M. A United Kingdom haemophilia center doctors' organisation (ukhcdo) guideline approved by the british committee for standards in haematology. *Haemophilia* 2008;2: 1-14.
34. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thrombos Haemostas* 2007, 5: 1904-1913.
35. Korninger C, Nowotny C, Stain M, Kyrle PA, Lechner K. Home treatment in hemophilia [Article in German]. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1987;99(22):773-7.
36. Leisseinger C, Gringeri A, Antman B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S et al. Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with inhibitors. *N Eng J Med* 2011; 365: 1684-92
37. Leissing C, Becton D, Cornell C, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-66.
38. Liou WS, et al. Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia* 2011; 17:45-54.
39. Ljung R, Chambost H, Stain AM, DiMichele D. Haemophilia in the first years of life. *Haemophilia* 2008; 14 (3):188-195.
40. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG. On Behalf of the European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005; 11:433-437.
41. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-44.
42. Mancuso ME, Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Pozzoli E, Santagostino E. Improved treatment feasibility in children with hemophilia using arteriovenous fistulae: the results after seven years of follow-up *Haematologica*. 2009 May; 94(5): 687-692.
43. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood* 1997; 98:2515-21.
44. Mannucci PM. Haemophilia treatment protocols around the world: towards a consensus. *Haemophilia* 1998;4(4):421-430.
45. Martínez MC, Quintana GS, Ambriz R, Benitez H, Berges, A, Collazo JJ, Esparza E, Pompa T, Taboada C, ZavalaS, Larochelle MR, Bentkover JD. Economic model of hemophilia in Mexico research team. An

- Economic model of Hemophilia in Mexico. *Hemophilia* 2004; 10:9-17.
46. Ministerio de salud de Chile. Guía Clínica para el manejo de la Hemofilia del niño y el adulto. Gobierno de Chile Ministerio de salud 2007.
 47. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Petterson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25-32.
 48. Panicker J, Warriar I, Thomas R, Lusher JM, The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9 (3): 272-278
 49. Perry D. et al. FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations. *Haemophilia* 2010, 16: 80-89.
 50. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl. 2): 16-22.
 51. Pipe SW, Saint Remy JM, Walsh CE. New high-technology products for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 55-63.
 52. Valentino A. Phippen SW, Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007;13(Suppl. 4):1-16.
 53. Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand Disease. Hemophilia of Georgia, USA. *Haemophilia* 2006; 6:84 – 93.
 54. Rajpurkar M, Lusher J. Clinical and laboratory approach to the patient with bleeding Hematology of infancy and childhood. 7 ed. Orkin S. Nathan D, Ginsburg D. Eds. Nathan & Oski's. Editorial Saunders Elsevier. 2009; 1450-1461
 55. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collis P, Vidler V, Hanley J, Writing group: on behalf of Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149:498-507.
 56. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72.
 57. Skinner MW. Treatment for all: a vision for the future. *Haemophilia* 2006;12(Suppl. 3):169-173
 58. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Treatment guidelines working group on behalf of the World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2012;1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
 59. Stobart K, Iorio A, Wu JK. Concentrados de factores de la coagulación para la prevención de hemorragias y sus complicaciones en personas con hemofilia A y B (Cochrane Review). In: La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
 60. Teitel JM. Safety of coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 1998; 4: 393-401.
 61. Valentino LA, Mammonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimen and a paired comparison of on demand and prophylaxis treatment in haemophilia A management. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2012;10: 359-367

62. Valentino LA. The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: a retrospective case series. *Haemophilia* 2009;15:733–742.
63. Valentino LA Controversies regarding the prophylactic management of adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15(Suppl 2):5-18, quiz 9-22
64. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns. *Haemophilia* 2004;10:147-157.

7. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

NOMBRE	CARGO/ADSCRIPCIÓN
Dr. Santiago Rico Aguilar	Jefe de Prestaciones Médicas Delegación Campeche, Campeche
Dr. Francisco Rodríguez Ruiz	Director HGZ/MF No. 1 Campeche, Campeche
Srita. Luz Mría Manzanares Cruz	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de la División de Excelencia Clínica
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe de Área Médica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud / SSA

Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg

Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General del IMSS

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Mtro. Sergio Hidalgo Monroy Portillo

Director General del ISSSTE

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

Titular del DIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel

Director General de PEMEX

Secretaría de Marina / SEMAR

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional / SEDENA

General Guillermo Galván Galván

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General / CSG

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio

División de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidente
Dr. Pablo Kuri Morales Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. David García Junco Machado Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Alfonso Petersen Farah Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Secretario del Consejo de Salubridad General	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Urólogo Rafael Ángel Delgado Nieto Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. José Rafael Castillo Arriaga Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Guadalupe Fernández Vega AlbaFull Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera Directora General de Integración Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. José Meljem Moctezuma Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Francisco Hernández Torres Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza Directora General de Información en Salud	Titular
M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Norberto Treviño García Manzo Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2012-2013
Dr. Germán Tenorio Vasconcelos Secretario de Salud en el Estado de Oaxaca	Titular 2012-2013
Dr. Jesús Frago Bernal Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala	Titular 2012-2013
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan López Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dra. Sara Cortés Bargalló Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente

Ing. Ernesto Dieck Assad

Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados

Dr. Sigfrido Rangel Fraustro

Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud

Dra. Mercedes Macías Parra

Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría

Dr. Esteban Hernández San Román

Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC

Asesor Permanente

Asesor Permanente

Invitado

Secretario Técnico