

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HEMOFILIA E INHIBIDORES NIÑOS Y ADULTOS EN SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-737-15



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL

DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JAVIER DÁVILA TORRES

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JAIME ANTONIO ZALDÍVAR CERVERA

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL

DR. RAFAEL RODRÍGUEZ CABRERA

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

MTRO. DANIEL SAUL BROID KRAUCE

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. GERMÁN ENRIQUE FAJARDO DOLCI

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD

MTRA. LISA RAMÓN VAN HEEST

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DR. ROMEO S. RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. MANUEL DÍAZ VEGA

COORDINACIÓN DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO ANTONIO DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright Instituto Mexicano del Seguro Social “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

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 de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

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.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento del Paciente con Hemofilia e Inhibidores. Niños y Adultos en Segundo y Tercer Nivel de Atención.** México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 26 de marzo de 2015.

Esta guía puede ser descargada de internet en:
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>

CIE 10-D66, D67:

GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HEMOFILIA E INHIBIDORES. NIÑOS Y ADULTOS EN SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

COORDINADORES, AUTORES Y VALIDADORES 2014

COORDINADORES:

Dra. Adolfin Bergés García	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos
Dra Adriana Abigail Valenzuela Flores	Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica

AUTORES:

Dra. Herminia Benitez Aranda	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Jubilada	Secretaria Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Lourdes Cecilia Correa González	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social/Secretaría de Salud	Médico Adscripto	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Ana Itamar González	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Médico Adscripto /HGR N° 1 “Dr. Carlos Mc Grgor”	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. María Teresa Pompa Garza	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Médico Adscripto /UMAE 25, Monterrey	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dr. Joni Gustavo Ramos Blas	Hematólogo	Instituto Mexicano Seguro Social	Médico Adscripto /UMAE HE CMN S XXI	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. María Antonieta Vélez Ruelas	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano Seguro Social	Jubilada Práctica Privada	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)

VALIDADORES:

Dr. Jaime García Chávez	Hematólogo	Instituto Mexicano Seguro Social	Médico Adscripto/UMAE HE CMN La Raza	<Sociedad, Asociación, Colegio>
Dr. Carlos Martínez Murillo	Hematólogo	Instituto Mexicano Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	<Academia>

ÍNDICE

1.	Clasificación.....	6
2.	Preguntas a Responder.....	7
3.	Aspectos Generales.....	8
3.2	Justificación.....	8
3.2	Objetivo.....	9
3.3	Definición.....	10
4.	Evidencias y Recomendaciones.....	11
4.1	Factores predisponentes.....	12
4.2	Cómo se sospecha y cómo se diagnostican los inhibidores.....	14
4.3	Clasificación de los Inhibidores.....	17
4.4	Tratamiento.....	17
4.4.1	Tipos de tratamiento.....	17
4.4.2	Tratamiento hemorragias agudas.....	18
4.4.3	Cirugía en Pacientes con Hemofilia e Inhibidores.....	27
4.4.4	Profilaxis Secundaria.....	31
4.4.5	Inducción a la Tolerancia Inmune (ITI) en Pacientes con Hemofilia A e inhibidores de Alta Respuesta.....	32
4.4.6	Tratamiento de las hemorragias durante la ITI.....	36
4.5	Criterios de referencia de segundo a tercer nivel.....	37
4.6	Criterios de contrareferencia de tercer a segundo nivel.....	38
5.	Anexos.....	39
5.1.	Protocolo de Búsqueda.....	39
5.1.1	Estrategia de búsqueda.....	40
5.1.1.1	Primera Etapa.....	40
5.2.	Escalas de Gradación.....	41
5.3.	Cuadros.....	42
5.4	Diagramas de Flujo.....	44
5.5	Listado de Recursos.....	46
5.	Tabla de Medicamentos.....	46
6.	Glosario.....	52
7.	Bibliografía.....	54
8.	Agradecimientos.....	59
9.	Comité Académico.....	60

1. CLASIFICACIÓN

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-737-15

Profesionales de la salud	Pediatra, internista, hematólogo pediatra y hematólogo (1.43, 1.25, 1.20,) http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/ANEXOS_METODOLOGIA_GPC.pdf .
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: D66, D67
Categoría de GPC	segundo y tercer nivel
Usuarios potenciales	Médicos hematólogos Médicos hematólogos pediatras Internistas Pediatras
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco	Pcientes de cualquier edad y sexo con hemofilia hereditaria A y B con inhibidores.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: <Código del anexo de intervenciones en salud de la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena versión>. <Intervención>.
Impacto esperado en salud	Disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a hemorragias en pacientes con hemofilia e inhibidores Mejorar la calidad de vida en pacientes con hemofilia e inhibidores. Mejorar la calidad de atención en pacientes con hemofilia
Metodología	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 60 Guías seleccionadas: 3 Revisiones sistemáticas: 3 Ensayos clínicos aleatorizados: 5 Estudios observacionales: 45 Otras fuentes seleccionadas: Publicaciones de opinión de expertos: 4
Método de validación	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: IMSS. Validación de la guía: IMSS
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-737-15
Actualización	Fecha de publicación: 26 de marzo de 2015. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1º, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la aparición de inhibidores?
2. ¿Cómo se sospecha la presencia de inhibidores y como se diagnostican?
3. ¿Cómo se clasifican los inhibidores?
4. ¿Cuáles son los tipos de tratamiento para un paciente con hemofilia e inhibidores?
5. ¿Cómo se tratan los eventos hemorrágicos agudos y quirúrgicos en los pacientes con hemofilia e inhibidores?
6. ¿En qué consiste el tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia e inhibidores?
7. ¿En qué consiste el tratamiento de erradicación de inhibidores?
8. ¿Cuáles son los criterios de referencia y contrareferencia?

3. ASPECTOS GENERALES

3.2 Justificación

El desarrollo de anticuerpos contra factores de la coagulación VIII y IX exógenos, es la complicación más grave, problemática y costosa de la exposición al tratamiento de reemplazo en pacientes con hemofilia hereditaria. Esta complicación dificulta la resolución de las hemorragias, ya que es la principal causa de falla al tratamiento con el factor deficiente y no se logra el control de las mismas, como ocurre en los pacientes sin esta complicación. Los pacientes con inhibidores tienen mayor grado de artropatía, disminución de la calidad de vida con un elevado costo del tratamiento, así como el incremento de la morbi-mortalidad. La presencia de inhibidores limita la realización de procedimientos quirúrgicos y pone en peligro la vida del paciente afectado (Witmer C, 2013).

A nivel mundial se informa que la prevalencia de los inhibidores es de 20-30% para los pacientes con hemofilia A grave y de 3 a 5% para los de hemofilia B grave (Carcao M, 2010). En los pacientes con Hemofilia A moderada o leve la incidencia disminuye en un 3 a 13%. Su aparición, es con mayor frecuencia, en los primeros 20 días de exposición al factor deficiente. Se presenta con mayor incidencia en los primeros años de vida y después de los 60 años (Leissinger C, 2007, Leissinger C, 2011).

En México, dos estudios unicéntricos realizados en población pediátrica; en 1988 en 298 niños con hemofilia A la prevalencia de los inhibidores de alta respuesta fue de 7.7% (Izquierdo J, 1988) y el otro realizado en el año 2008 en 146 pacientes con hemofilia A y B se informó la prevalencia general de inhibidores de 15.5% y de alta respuesta en 7.4% (Bergés A, 2009). En el año 2004 se publicó estudio multicéntrico realizado en México la prevalencia de los inhibidores para los pacientes con hemofilia A grave, en población pediátrica tratados con concentrados de derivado plasmático fue de 8.2% y de 26% para los tratados con crioprecipitados tanto adultos como niños (Martínez C, 2004).

La razón para que se desarrollen inhibidores en sólo una fracción de los pacientes con hemofilia, aun no está bien esclarecida. Se consideran factores genéticos y no genéticos que influyen en su aparición. El riesgo de desarrollar estos anticuerpos está asociado con el tipo y gravedad de la enfermedad, más frecuente en Hemofilia A Grave, así como del tipo de mutación del FVIII, sin embargo estudios familiares han mostrado que la mutación por sí sola no es suficiente para la aparición de estos anticuerpos. Igual sucede con la raza, complejo de histocompatibilidad mayor (CHM) tipo II, polimorfismo en el gen que codifica para interleucina 10 (IL-10), factor de necrosis tumoral (FNT) alfa y para el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos. (Astermark J, 2010). Entre los factores no genéticos de más impacto se señalan: causa que desencadenó la necesidad de aplicación de la primera infusión, en etapas tempranas de la vida, y la intensidad de este tratamiento. Hay mucho debate sobre los factores no genéticos y de su impacto sobre el sistema inmunológico, hasta ahora no sustentado por la literatura. (Astermark J, 2010).

Los inhibidores se clasifican: (Srivastava A, 2012).

- Alta respuesta con títulos igual o mayor de 5 Unidades Bethesda (UB), estos pacientes muestran un incremento en los títulos de anticuerpos después de cada exposición al factor deficiente, esta respuesta inicia a los 2 a 3 días de la aplicación y alcanza su pico entre los

días 7 a 21 días y puede persistir para toda la vida, aun sin nueva exposición. Con la presencia de estos inhibidores no hay respuesta a la administración del factor deficiente VIII o IX y deberán ser tratados con agentes puente.

- Baja respuesta es cuando los títulos no pasan de 5 UB, independientemente si se aplican el factor deficiente de la coagulación o no, pueden desaparecer o pueden pasar a ser de alta respuesta. Como este grupo sí responde a la administración del factor pueden seguir recibiendo tratamiento con el factor deficiente.

Es necesario la elaboración de esta guía de práctica clínica (GPC) con el objetivo de estandarizar el diagnóstico y los diferentes tratamientos disponibles en la actualidad, estrategia que pretende disminuir la morbilidad y mortalidad de este grupo de pacientes.

El presente instrumento pretende ayudar al médico en la toma de decisiones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia disponible, para disminuir la variabilidad en la elección de los esquemas de tratamiento, limitar la falla terapéutica y permitir más 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 y ausentismo escolar, frecuencia y tipo de complicaciones, costos por hospitalización y muerte.

3.2 Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento del Paciente con Hemofilia e Inhibidores. Niños y Adultos en Segundo y Tercer Nivel de Atención** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

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 del **segundo y tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

4. **Proporcionar recomendaciones razonadas con sustento en medicina basada en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento del paciente con hemofilia e inhibidores.**
5. **Contribuir a mejorar la sobrevida, capacidad funcional y calidad de vida del paciente con hemofilia e inhibidores.**
6. **Estandarizar los esquemas de diagnóstico y tratamiento en el paciente con hemofilia.e inhibidores**

Lo anterior 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, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 Definición

Los inhibidores son aloanticuerpos de tipo IgG que neutralizan los factores de coagulación. Los anticuerpos pueden ser de dos tipos de acuerdo a la magnitud de la respuesta inmunológica: de alta respuesta con niveles $\geq 5\text{UB/ml}$ y de baja respuesta $< 5\text{UB/ml}$. (Srivastava A, 2012). El tratamiento en éstos pacientes puede dirigirse a controlar los eventos hemorrágicos agudos (tratamiento a demanda), a prevenir las hemorragias (profilaxis) o a erradicar el inhibidor (inducción a la tolerancia inmune).

Para el control de los eventos hemorrágicos agudos y para la profilaxis se disponen de los medicamentos llamados agentes puente ("bypassing agents" en inglés). Ellos tienen la propiedad de generar trombina sin la necesidad de los factores VIII y IX. (Carcao M, 2010). La otra alternativa de tratamiento es la erradicación del inhibidor, mediante la inducción a la tolerancia inmune (ITI), que si es exitosa permitirá al paciente recibir el tratamiento con el factor deficiente correspondiente. (Carcao M, 2010)

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): **Shekelle**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia




Recomendación








Punto de buena práctica



En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	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.	la Shekelle <i>Matheson S, 2007</i>

4.1 Factores predisponentes

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El desarrollo de inhibidores actualmente es una de las complicaciones más devastadora relacionada al tratamiento de la hemofilia, y su abordaje representa un reto para el médico	III Shekelle <i>Carcao M, 2010</i>
	Los factores que influyen en el desarrollo de los inhibidores se clasifican en: 1. Genéticos 2. No genéticos	III Shekelle <i>Oldenburg J, 2006 Astermark J, 2010</i>
	1) Genéticos: a) Gravedad y tipo de hemofilia; 15-30% en Hemofilia A grave (HA) y <3% en Hemofilia B grave (HB) b) Tipo de mutación c) Historia familiar positiva para inhibidores d) Genotipo de HLA clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)	III Shekelle <i>Astermark J, 2012 Hay C, 2011</i>
	Se recomienda investigar el tipo y la gravedad de la hemofilia así como el antecedente familiar de inhibidores	C Shekelle <i>Carcao M, 2010</i>
	2) No genéticos : Los pacientes tienen mayor riesgo: a) En los primeros 20 días de exposición al factor de reemplazo b) Aplicación del factor sustitutivo concomitante con infecciones o inmunizaciones. Por estar activado el sistema inmune. c) Intensidad de la exposición al factor (>5 días) especialmente si se asocia a cirugía o hemorragia grave en pacientes no tratados previamente d) El uso de infusión continua en pacientes con hemofilia A leve e) Edad < 5 años y > 60 años en hemofilia A	III Shekelle <i>Goudemand J, 2006 Astermark J, 2010, 2012 Coppola A, 2010 Mauser-Bunschoten E, 2012 Gouw S, 2013</i>

	<p>No existe evidencia objetiva sobre que estos factores se asocien a mayor desarrollo de inhibidores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo de factor VIII utilizado (recombinante vs derivado plasmático) • Ni cambio frecuente de marcas o de tipo de factor 	<p>Ia Shekelle lorio A, 2011 Franchini M, 2012</p> <p>III Shekelle Goudemand J, 2006 Astermark J, 2010, 2012 Coppola A, 2010 Mauser-Bunschoten E, 2012 Gouw S 2013</p>
	<p>En lo posible evitar la infusión de factor VIII o IX en presencia de infecciones o procesos inflamatorios</p>	<p>C Shekelle Coppola A, 2010</p>
	<p>Evitar la infusión continua de factor VIII en pacientes con hemofilia A leve</p>	<p>C Shekelle Coppola A, 2010</p>
	<p>Entre los factores que disminuyen el riesgo están:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La profilaxis primaria iniciada antes de los 30 meses de edad • Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). 	<p>III Shekelle Santagostino E, 2005 Gouw S, 2007 Mancuso M, 2009 Coppola A, 2012, 2012</p>
	<p>Se recomienda iniciar profilaxis primaria antes de los 30 meses de edad</p>	<p>C Shekelle Santagostino E, 2005 Gow S, 2007 Mancuso M, 2009 Coppola A, 2012</p>





4.2 Cómo se sospecha y cómo se diagnostican los inhibidores

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los pacientes con hemofilia e inhibidores no tienen mayor frecuencia de eventos hemorrágicos que los que no los presentan. Se sospecha su presencia cuando existe falla al tratamiento de reemplazo con dosis adecuadas, con antecedente de respuesta clínica favorable	III Shekelle <i>Srivastava A, 2012 Hay C, 2006</i>
	Se recomienda sospechar presencia de inhibidores en el paciente sin respuesta clínica a la administración de tratamiento con el factor de reemplazo a dosis adecuada	C Shekelle <i>Srivastava A, 2012 Hay C, 2006</i>
	La incidencia de artritis séptica (AS) es de 15-40 veces mayor en personas con hemofilia que en la población general, entre los factores predisponentes están daño articular previo por hemartrosis a repetición y los reemplazos articulares.	III Shekelle <i>Ashrani A, 2008</i>
	En un estudio de Ashrami se encontró que la AS es más frecuente entre los hispanos y otras razas más que en la blanca. Otros factores que incrementan el riesgo es ser VIH positivo, tener catéter venoso central, condiciones no adecuadas (no estériles) de aplicación intravenosa del factor. Se considera que la aplicación del factor en casa ha incrementado la AS en las últimas 2 décadas.	III Shekelle <i>Ashrani A, 2008</i>
	La AS se debe incluir como diagnóstico diferencial de inhibidores, en especial si se asocia con fiebre y no hay respuesta a la terapia apropiada con el factor de reemplazo	III Shekelle <i>Ashrani A, 2008</i>
	Se recomienda descartar AS, como causa de falla a la terapia de reemplazo, si los inhibidores son negativos y es adecuada la recuperación del factor deficiente.	C Shekelle <i>Ashrani A, 2008</i>

	En caso de no respuesta a la administración del factor con inhibidores negativos, recuperación de factor adecuada, y sin datos de infección buscar otras causas como esguinces, contracturas, fracturas	Punto de buena practica
	El método para la detección de inhibidores es el de Bethesda. La modificación de Nijmegen descarta los falsos positivos. Ambas se reportan en Unidades Bethesda/mL (UB/mL) Una UB se define como la cantidad de anticuerpo que neutraliza 50% de la actividad de FVIII o IX en plasma. Se considera positivo títulos ≥ 0.6 UB/mL	III Shekelle <i>Srivastava A, 2012 Collins P, 2013</i>
	En pacientes con hemofilia grave las pruebas de inhibidores se realizan: <ul style="list-style-type: none"> Al inicio del tratamiento con factor de reemplazo, cada 5 días exposición (DE) hasta el día 20, posteriormente cada 10 DE hasta el día 50, cada 6 a 12 meses hasta los 150 DE y continuar cada año. Siempre antes de cirugía o procedimiento invasivo. Después de haber recibido tratamiento intensivo con factor de reemplazo 	III Shekelle <i>De Moerloose P, 2012</i>
	En pacientes con hemofilia leve o moderada, realizar determinación de inhibidores anualmente y cada 5 DE si recibieron tratamiento intensivo o fueron sometidos a cirugía.	III Shekelle <i>Collins P, 2013</i>
	En pacientes con Hemofilia B la reacción alérgica a la administración del FIX se asocia con la presencia de inhibidores.	III Shekelle <i>Collins P, 2013</i>
	En los PCH y sospecha clínica de inhibidor se recomienda realizar la prueba de Bethesda y en caso de estar disponible la Nijmegen, realizar ambas técnicas. Se considerará positivo con resultados ≥ 0.6 UB/mL, independiente de la técnica utilizada	C Shekelle <i>Srivastava A, 2012 Collins P, 2013 Keeling D, 2005</i>


	<p>Se recomienda, en pacientes con hemofilia grave realizar determinación de inhibidores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Al inicio del tratamiento con factor de reemplazo, cada 5 días exposición (DE) hasta el día 20, posteriormente cada 10 DE hasta el día 50, cada 6 a 12 meses hasta los 150 DE y continuar cada año. • Siempre antes de cirugía o procedimiento invasivo y después de haber recibido tratamiento intensivo con factor de reemplazo 	<p>C Shekelle <i>De Moerloose P, 2012</i></p>
	<p>En pacientes con hemofilia A leve o moderada con poco requerimiento de factor de reemplazo , se recomienda realizar determinación de inhibidores anualmente, o cada 5 DE si reciben tratamiento intensivo o son sometidos a procedimiento quirúrgico</p>	<p>C Shekelle <i>Collins P, 2013</i></p>
	<p>En los pacientes con inhibidor, se recomienda medir el título cada 6 meses.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Es necesario excluir por laboratorio la presencia de inhibidores en los pacientes con hemofilia B y antecedente de reacción alérgica con la infusión de FIX antes de que se exponga nuevamente a este factor</p>	<p>C Shekelle <i>Collins P, 2013</i></p>
	<p>La medición de la vida media del FVIII o IX (prueba de recuperación) es probablemente más sensible para la detección de inhibidores.</p>	<p>III Shekelle <i>Collins P, 2013</i></p>
	<p>Es recomendable la medición de la vida media del FVIII o IX (prueba de recuperación) cuando hay sospecha de inhibidores</p>	<p>C Shekelle <i>Collins P, 2013</i></p>

4.3 Clasificación de los Inhibidores

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Para la elección del tipo de tratamiento y productos a emplear es necesario clasificar los inhibidores de acuerdo al título. Ya que si los inhibidores son de baja repuesta continúan tratamiento con el factor deficiente y si son de alta repuesta requieren manejo con agentes puente.	III Shekelle <i>Keeling D, 2005</i> <i>Srivastava A, 2012</i>
	Los inhibidores se clasifican de acuerdo al título: <ul style="list-style-type: none"> • Baja repuesta: <5 UB/mL • Alta repuesta: ≥5 UB/mL 	III Shekelle <i>Keeling D, 2005</i> <i>Srivastava A, 2012</i>
	Es necesario clasificar los inhibidores, de acuerdo al título del Inhibidor: <ul style="list-style-type: none"> • Baja repuesta <5 UB/mL • Alta repuesta ≥5 UB/mL Sí los inhibidores son de baja repuesta continúan tratamiento con el factor deficiente y si son de alta repuesta requieren manejo con agentes puente.	C Shekelle <i>Keeling D, 2005</i> <i>Srivastava A, 2012</i>
	La prueba de Nijmegen se recomienda en pacientes con inhibidores en el rango de 5 a 10 UB/mL, por la técnica de Bethesda, para descartar inhibidores de alta repuesta	Punto de buena práctica




4.4 Tratamiento


4.4.1 Tipos de tratamiento

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Existen tres estrategias para el tratamiento de los inhibidores: <ol style="list-style-type: none"> 1) Tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos 2) Profilaxis 3) Erradicación del inhibidor 	IV Shekelle <i>Tellier Z, 2009</i> <i>Witmer C, 2013</i> <i>Collins P, 2013</i>




4.4.2 Tratamiento hemorragias agudas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En el tratamiento de la hemorragia aguda es importante tomar en cuenta el sitio y gravedad de la misma, título del inhibidor, respuesta anamnésica y la respuesta clínica previa a los agentes puente	III Shekelle <i>Tellier Z, 2009</i> <i>Gringeri A, 2005</i> <i>Witmer C, 2013</i>
	Para tratar la hemorragia aguda se recomienda tomar en cuenta el sitio y gravedad de la misma, título del inhibidor, respuesta anamnésica y la respuesta clínica previa a los agentes puente	C Shekelle <i>Tellier Z, 2009</i> <i>Gringeri A, 2005</i> <i>Witmer C, 2013</i>
	La respuesta al tratamiento con agentes puente es mas efectiva si se aplican dentro de las primeras 2 h de iniciada la hemorragia, idealmente en el lugar donde esta se presente, así se logra minimizar la extensión de la misma y optimizar la cantidad del agente requerido. Es necesario educar a los pacientes y sus familiares para reconocer los signos y síntomas tempranos de la hemorragia. Es conveniente que el paciente disponga en su domicilio de por lo menos 2 dosis de agentes puente	III Shekelle <i>Collins P, 2013</i> <i>Kavakli K, 2010</i>
	Es recomendable: <ul style="list-style-type: none"> • Tratar las hemorragias en las primeras 2 horas de su inicio. • Educar a los pacientes y sus familiares para reconocer los síntomas y signos tempranos de la hemorragia. • Proporcionar al paciente por lo menos 2 dosis de los factores puente para uso domiciliario 	C Shekelle <i>Collins P, 2013</i> <i>Kavakli K, 20010</i>





	<p>Clasificación de hemorragia: Leve a moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • epistaxis • gingivorragia sin repercusión hemodinámica, • tejidos blandos • herida superficial de piel • hemartrosis aguda • hematoma muscular, no profundo y no complicado • hematuria • posextracción dental sin repercusión hemodinámica 	<p>IV Shekelle Pérez-Bianco R, 2008 Berntorp E, 2012 Srivastava A, 2013</p>
	<p>Grave: se considera toda aquella que ponga en peligro la vida y requiera hospitalización:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sistema nervioso central 2. retroperitoneal 3. toraco-abdominal 4. gastrointestinal 5. cuello 6. hematoma muscular profundo (ilio-psoas) 7. riesgo de síndrome compartamental 8. cualquier hemorragia con descompensación hemodinámica 	<p>IV Shekelle Pérez-Bianco R, 2008 Berntorp E, 2012 Srivastava A, 2013</p>
	<p>Se recomienda clasificar las hemorragias de acuerdo a lo siguiente:</p> <p>Leve a moderada:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) epistaxis b) gingivorragia sin repercusión hemodinámica, c) tejidos blandos d) herida superficial de piel e) hemartrosis aguda f) hematoma muscular no profundo y complicado g) hematuria h) pos-extracción dental sin repercusión hemodinámica 	<p>D Shekelle Pérez-Bianco R, 2008 Berntorp E, 2012 Srivastava A, 2013</p>

	<p>Grave: se considera toda aquella que ponga en peligro la vida y requiera hospitalización:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sistema nervioso central 2. Retroperitoneal 3. Toraco-abdominal 4. Gastrointestinal 5. Cuello 6. Hematoma muscular profundo (ilio-psoas) 7. Riesgo de síndrome compartamental 8. Cualquier hemorragia con descompensación hemodinámica. 	<p>D Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i> <i>Berntrorp E, 2012</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>Los pacientes con inhibidor de baja respuesta (<5UB/mL), es poco probable que desarrollen estimulación anamnésica con la exposición al Factor VIII</p>	<p>III Shekelle <i>Berntrorp E, 2012</i> <i>Witmer C, 2013</i></p>
	<p>Se considera que los pacientes con inhibidores de baja respuesta requieren dosis mayores de las usuales del factor deficiente para obtener una respuesta adecuada</p>	<p>III Shekelle <i>Collins P, 2013</i> <i>Kavakli K, 2010</i></p>
	<p>Por consenso, se recomienda que los pacientes con títulos de inhibidores de baja respuesta (<5UB) con hemorragias no graves, sean tratados con dosis habituales del factor deficiente. Sólo en caso de falta de respuesta usar dosis altas y aplicaciones frecuentes de factor. Si no hay respuesta usar agentes puente</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Para los pacientes con inhibidores de alta respuesta (≥ 5 UB/mL) el mejor tratamiento, hasta ahora disponible, son los agentes tipo puente: factor VIIa recombinante (rFVIIa) y Concentrado de Complejo Protrombínico activado (CCPa)</p>	<p>III Shekelle <i>Berntrorp E, 2012</i> <i>Witmer C, 2013</i> <i>Collins P, 2013</i> <i>Srivastava A, 2013</i></p>
	<p>La eficacia para detener la hemorragia es semejante con la infusión de rFVIIa y el CCPa y el riesgo de complicaciones tromboembólicas es bajo con ambos productos. Aunque se requieren mas estudios de ensayos clínicos aleatorizados</p>	<p>Ia Shekelle <i>Iorio A, 2010</i></p>
	<p>En los pacientes con hemofilia A e inhibidores se pueden utilizar indistintamente ambos agentes puente: factor VIIa recombinante (rFVIIa) y Concentrado de Complejo Protrombínico activado (CCPa)</p>	<p>A Shekelle <i>Iorio A, 2010</i></p>







	Como el CCPa contiene rastros de F VIII se considera que puede estimular el incremento de los inhibidores	III Shekelle <i>Jiménez-Yuste V, 2009</i>
	Se recomienda, en lo posible, que en pacientes pediátricos con probabilidad de iniciar inducción a la tolerancia inmune no usar CCPa	C Shekelle <i>Jiménez-Yuste V, 2009</i>
	Es necesario que las unidades que ofrecen tratamiento a pacientes con hemofilia e inhibidores dispongan de ambos agentes puente: factor VIIa recombinante (rFVIIa) y Concentrado de Complejo Protrombínico activado (CCPa)	Punto de buena práctica
	El uso de la desmopresina (DDAVP), en pacientes con hemofilia A leve (aun con inhibidores), en quienes se ha comprobado que responden a la misma, evita la exposición a Factor VIII y reduce el riesgo de desarrollar o incrementar inhibidores.	III Shekelle <i>Collins P, 2013</i>
	Se recomienda utilizar desmopresina en aquellos pacientes con hemofilia A leve con o sin inhibidores, si se ha comprobado que responden a la misma.	C Shekelle <i>Collins P, 2013</i>
	<p>Las dosis de los agentes puente para los pacientes con inhibidores de alta respuesta y hemorragias leves a moderadas son:</p> <p>Niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis inicial 90-120 µg/Kg 2-3 dosis, cada 1.5 a 2 horas, o 270 µg/Kg dosis única - CCPa 50-100UI/Kg/dosis c/12h sin exceder de 200 UI/Kg/día <p>Si el paciente va a iniciar ITI no se recomienda el uso de CCPa</p> <p>Si el paciente se encuentra en ITI pueden administrarse ambos agentes</p> <p>Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis inicial 90 µg/Kg 2-3 dosis, cada 2-3 horas o 270 µg/Kg dosis única - CCPa 50-100 UI/Kg c/12 horas sin exceder de 200 UI/Kg/día <p>En el adulto se pueden emplear indistintamente CCPa y rFVIIa</p>	<p>III Shekelle</p> <p><i>Knight C, 2009</i> <i>Astermark J, 2007</i> <i>Young G, 2008</i> <i>Berntorp E, 2012</i> <i>Collins P, 2013</i></p>






	<p>Se recomienda para los pacientes con inhibidores de alta respuesta y hemorragias leves a moderadas los siguientes esquemas:</p> <p>Niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis inicial 90-120 µg/Kg 2-3 dosis, cada 1.5 a 2 horas, o 270 µg/Kg dosis única - CCPa 50-100UI/Kg/dosis c/12h sin exceder de 200 UI/Kg/día <p>Si el paciente va a iniciar ITI no se recomienda el uso de CCPa</p> <p>Si el paciente se encuentra en ITI pueden administrarse ambos agentes</p> <p>Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis inicial 90 µg/Kg 2-3 dosis, cada 2 horas, las primeras 48 h o 270 µg/Kg dosis única - CCPa 50-100 UI/Kg c/12 horas sin exceder de 200 UI/Kg/día <p>En el adulto se pueden emplear indistintamente CCPa y rFVIIa</p>	<p>C Shekelle</p> <p><i>Knight C, 2009</i> <i>Astermark J, 2007</i> <i>Young G, 2008</i> <i>Berntorp E, 2012</i> <i>Collins P, 2013</i></p>
	<p>Existe evidencia que en hemartrosis el uso de rFVIIa en una sólo dosis a 270 mcg/kg es efectiva y bien tolerada</p>	<p>IIb Shekelle</p> <p><i>Young G, 2008</i></p> <p>III Shekelle</p> <p><i>Shapiro A, 2008</i> <i>Laguna P, 2012</i></p>
	<p>Cuando el paciente con hemartrosis requiere tratamiento con rFVIIa se recomienda iniciar con megadosis de 270-300 mcg/kg, y valorar clínicamente a las 6:00 h</p>	<p>B Shekelle</p> <p><i>Young G, 2008</i></p> <p>C Shekelle</p> <p><i>Shapiro A, 2008</i> <i>Laguna P, 2012</i></p>

	<p>Para los pacientes con inhibidores de alta respuesta y sospecha de hemorragia grave, el tratamiento se inicia inmediatamente con cualquiera de los agentes puente.</p> <p>Niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis inicial 120-300 µg/Kg cada 2 horas, durante las primeras 24 a 48 h; prolongar el intervalo gradualmente en los días siguientes de acuerdo a la respuesta clínica (cada 3 o 4 h), por un periodo de tiempo que variará de acuerdo al sitio y gravedad de la lesión. - CCPa 100 UI/Kg/dosis cada-12h sin exceder de 200 UI/Kg/día ó 50-75 UI/kg cada 6-8 h sin exceder de 200 UI/kg <p>Con ambos agentes se disminuye la dosis si la hemorragia esta controlada, si re-sangra se usará la dosis previa al resangrado.</p>	<p>Ib Shekelle Kavakli K, 2006</p> <p>III Shekelle Knight C, 2009 Astermark J, 2007 Young G, 2008 Berntorp E, 2012 Collins P, 2013</p>
	<p>Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis inicial 90-120 µg/Kg cada 2 horas durante 24 a 48 h; luego prolongar el intervalo gradualmente en los días siguientes (cada 2, 3 o 4 h) - rFVIIa dosis inicial 90 µg/Kg, cada 2 horas, las primeras 48 h o 270 µg/Kg dosis de inicio, a las 2 h continuar con 90 µg/Kg por las primeras 48 h e ir espaciando cada 3 h cada día, continuar cada 4 h por día, posteriormente cada 5 h por 24 h, hasta pasar a cada 6 h para completar el tiempo suficiente que se requiera para cicatrización - CCPa 100 UI/Kg c/12 horas las primeras 48 h, continuar con 75 U/kg cada 12 h por un día, continuar 50 U/kg cada 12 h hasta completar el tiempo suficiente que se requiera para cicatrización sin exceder de 200 UI/Kg/día <p>Con ambos agentes se disminuye la dosis si la hemorragia esta controlada, si re-sangra se usará la dosis previa al resangrado</p>	<p>Ib Shekelle Kavakli K, 2006</p> <p>III Shekelle Knight C, 2009 Astermark J, 2007 Young G, 2008 Berntorp E, 2012 Collins P, 2013</p>


	<p>En los pacientes con inhibidores de alta respuesta y hemorragias graves el tratamiento con agentes puentes debe iniciarse tan pronto se sospeche la misma. Se recomiendan los siguientes esquemas:</p> <p>Niños: rFVIIa dosis inicial 120-300 µg/Kg cada 2 horas, durante las primeras 24 a 48 h; prolongar el intervalo gradualmente en los días siguientes de acuerdo a la respuesta clínica (cada 3 o 4 h) por un tiempo que varía de acuerdo al sitio y gravedad de la lesión. CCPa 100 UI/Kg/dosis c/12h sin exceder de 200 UI/Kg/día. continuar con 75 U/kg cada 12 h, 50 U/kg cada 12 h hasta completar el tiempo suficiente que se requiera para cicatrización. Con ambos agentes se disminuye la dosis si la hemorragia está controlada, si re-sangra se usará la dosis previa Si el paciente va a iniciar ITI no se recomienda el uso de CCPa Si el paciente se encuentra en ITI, y presenta hemorragia, se pueden utilizar indistintamente, ambos agentes.</p>	<p>B Shekelle Kavakli K, 2006 C Shekelle Knight C, 2009 Astermark J, 2007 Young G, 2008 Berntorp E, 2012 Collins P, 2013</p>
	<p>Adultos: rFVIIa dosis inicial 90 µg/Kg, cada 2 horas, las primeras 48 h o 270 µg/Kg dosis inicio, a las 2 h continuar con 90 µg/Kg las primeras 48 h e ir espaciando cada 3 h por 24 h, continuar cada 4 h/24 h, cada 5 h/24 hrs, pasar a cada 6 h hasta completar el tiempo suficiente que se requiera para cicatrización CCPa 100 UI/Kg c/12 horas las primeras 48 h, continuar con 75 U/kg cada 12 h, y mantener 50 U/kg cada 12 h hasta completar el tiempo suficiente que se requiera para cicatrización sin exceder de 200 UI/Kg/día Con ambos agentes se disminuye la dosis si la hemorragia está controlada, si re-sangra se usará la dosis previa</p>	<p>B Shekelle Kavakli K, 2006 C Shekelle Knight C, 2009 Astermark J, 2007 Young G, 2008 Berntorp E 2012 Collins P, 2013</p>
	<p>La concentración del FIX es elevada en el CCP tanto activado como no activado, y se puede esperar una respuesta anamnésica inmune o reacción alérgica en pacientes con hemofilia B e inhibidores</p>	<p>III Shekelle Srivastava A, 2013</p>
	<p>Los pacientes con hemofilia B e inhibidores con antecedente de reacción alérgica asociada a la infusión de concentrados que contienen factor IX, se tratan con rFVIIa</p>	<p>III Shekelle Collins P, 2013</p>

	<p>No se recomienda la administración de CCPa esté o no activado, en los pacientes con Hemofilia B e inhibidores que hayan presentado reacción alérgica. En estos casos sólo pueden recibir infusión de factor rVIIa</p>	<p>C Shekelle <i>Srivastava A, 2013</i> <i>Collins P, 2013</i></p>
	<p>En el paciente con hemorragia grave e inhibidor de alta respuesta, que no responda al tratamiento con un agente puente se procede a:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Incremento de la dosis del agente puente en uso -Cambio de agente puente -Alternar ambos agentes puente 	<p>III Shekelle <i>Metha R, 2006</i> <i>Pérez-Bianco R, 2008</i></p>
	<p>En el paciente con hemorragia grave e inhibidor de alta respuesta, con falla a dosis convencionales del agente puente, se incrementa la dosis:</p> <p>Niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa: 270-300 mcg/Kg c/2 h las primeras 24-48 h e ir espaciando el tiempo de acuerdo a respuesta clínica • CCPa: 80 a 85 U/kg cada 8 h. Sin exceder 200 U/kg/día <p>Adultos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. rFVIIa: 270 mcg /Kg c/2 h las primeras 24-48 h, e ir espaciando el tiempo de acuerdo a respuesta clínica 2. CCPa: 80 a 85 U/kg cada 8 h. Sin exceder 200 U/kg/día <p>Continuar el tratamiento hasta el control de la hemorragia</p>	<p>III Shekelle <i>Kempton C, 2009</i> <i>Gringeri A, 2011</i></p>
	<p>Tratamiento recomendado en hemorragia grave e inhibidor alta respuesta, cuando hay falla a dosis convencionales:</p> <p>Niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa:270-300 mcg/Kg c/2 h las primeras 24-48 h e ir espaciando el tiempo de acuerdo a respuesta clínica • CCPa: 80 a 85 U/kg cada 8 h. Sin exceder 200 U/kg/día <p>Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa 270 mcg /Kg c/2 h las primeras 24-48 h, e ir espaciando el tiempo de acuerdo a respuesta clínica • CCPa: 80 a 85 U/kg cada 8 h. Sin exceder 200 U/kg/día <p>Continuar el tratamiento hasta el control de la hemorragia</p>	<p>C Shekelle <i>Kempton C, 2009</i> <i>Gringeri A, 2011</i></p>





	Si falla la respuesta al aumentar la dosis de estos agentes (rFVIIa o CCPa), cambiar al otro agente.	III Shekelle <i>Metha R, 2006 Perez-Bianco R, 2008</i>
	Si falla la respuesta al aumentar la dosis de estos agentes (rFVIIa o CCPa), se recomienda cambiar al otro agente.	C Shekelle <i>Metha R, 2006 Perez-Bianco R, 2008</i>
	Esquema de tratamiento secuencial combinando rVIIa y CCPa ha sido descrito con buenos resultados, en caso de hemorragias graves y falla a respuesta con un solo agente. Puente en dosis altas Consiste en: Hora 0: una dosis inicial de CCPa (dosis media de 55 UI/kg) Hora 6: 1-3 dosis de rVIIa cada 2h (90-120ug/kg) Hora 12: CCPa (dosis media de 55 UI/kg) Hora 18: 1-3 dosis de rVIIa cada 2h (90-120ug/kg) Hora 24: CCPa (dosis media de 55 UI/kg)	III Shekelle <i>Gringeri A, 2011</i>
	En caso de hemorragias graves con falla al incremento de dosis y cambio del agente puente se recomienda el esquema de tratamiento secuencial combinando rVIIa y CCPa: Hora 0: una dosis inicial de CCPa (dosis media de 55 UI/kg) Hora 6: 1-3 dosis de rVIIa cada 2h (90-120ug/kg) Hora 12: CCPa (dosis media de 55 UI/kg) Hora 18: 1-3 dosis de rVIIa cada 2h (90-120ug/kg) Hora 24: CCPa (dosis media de 55 UI/kg)	III Shekelle <i>Gringeri A, 2011</i>
	El uso de la terapia secuencial ha demostrado eficacia hemostática, este régimen disminuye el consumo de agentes puente sin embargo se han reportado complicaciones trombóticas aún en niños	III Shekelle <i>Gringeri A, 2011 Ingerslev J, 2011</i>
	Durante la terapia secuencial la evidencia sugiere una activación sistémica de la coagulación por lo que es importante vigilar los parámetros de coagulación intravascular diseminada y los signos clínicos para suspender el tratamiento en un tiempo oportuno. No existe suficiente evidencia de los riesgos y beneficios de esta alternativa terapéutica	III Shekelle <i>Gringeri A, 2011</i>






	Cuando se utilice el tratamiento secuencial es necesario vigilar la presencia de coagulación intravascular diseminada así como la posibilidad de trombosis durante el mismo	C Shekelle <i>Perez-Bianco R, 2008</i> <i>Gringeri A, 2011</i> <i>Ingerslev J, 2011</i>
	El monitoreo de la respuesta a ambos agentes puente es clínica. No se justifica el uso de pruebas convencionales de coagulación para este fin; tiempo de protrombina (TP); tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) ni tiempo de trombina (TT)	Punto de buena práctica
	Cuando no se obtiene respuesta al tratamiento con agentes puente se han usado tratamientos alternativos en pacientes con hemorragia aguda grave e inhibidores de alta respuesta	IV Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i>
	Algunas hemorragias que no responden al tratamiento con agentes puente, pueden ser tratadas exitosamente usando plasmaféresis e inmuoabsorción, combinados con dosis altas de concentrados de FVIII o IX	III Shekelle <i>Franchini M, 2009</i> <i>Collins P, 2013</i>
	Los tratamientos alternativos en pacientes con hemorragia aguda grave e inhibidores de alta respuesta que no responden a los agentes puente son: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasmaféresis terapéutica ▪ Inmuoabsorción seguido de dosis altas de FVIII 	D Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i>


4.4.3 Cirugía en Pacientes con Hemofilia e Inhibidores

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La cirugía en pacientes con hemofilia e inhibidores es un procedimiento de muy alto riesgo y requiere ser llevada a cabo en centros experimentados por cirujanos entrenados, en colaboración con el hematólogo. Es necesaria la participación de un equipo multidisciplinario antes y después de la cirugía	III Shekelle <i>Rodríguez-Merchan EC, 2004</i> <i>Rodríguez-Merchan EC, 2008</i> <i>Rodríguez-Merchan EC, 2010</i>






	Es importante garantizar la hemostasia durante todo el procedimiento quirúrgico, así como durante un período de tiempo razonable para permitir la cicatrización y la rehabilitación.	III Shekelle <i>Rodríguez-Merchan EC, 2004 Rodríguez-Merchan EC, 2008 Rodríguez-Merchan EC, 2010</i>
	En pacientes con inhibidores de baja respuesta <ul style="list-style-type: none"> Utilizar FVIII a dosis altas. Título alto inhibidor: <ul style="list-style-type: none"> Utilizar rFVIIa o CCPa, se ha demostrado en ambos efectividad de 80-90% 	III Shekelle <i>Rodríguez-Merchan EC, 2004 Rodríguez-Merchan EC, 2008 Rodríguez-Merchan EC, 2010</i>
	Es recomendable garantizar la hemostasia, cantidad suficiente del agente puente, durante todo el procedimiento quirúrgico, así como durante un período de tiempo razonable para permitir la cicatrización y rehabilitación.	C Shekelle <i>Rodríguez-Merchan EC, 2004 Rodríguez-Merchan EC, 2008 Rodríguez-Merchan EC, 2010</i>
	Se recomienda en paciente con Inhibidor de Baja Respuesta que es sometido a cirugía: utilizar FVIII a dosis altas . Con título alto del inhibidor, no utilizar el factor deficiente y sólo utilizar: rFVIIa o CCPa	C Shekelle <i>Rodríguez-Merchan EC, 2004 Rodríguez-Merchan EC, 2008 Rodríguez-Merchan EC, 2010</i>
	Se considera <ul style="list-style-type: none"> Cirugía mayor: toraco-abdominal, intracraneal u ortopédica. Cirugía menor: procedimientos ortopédicos como la sinoviortesis y las artrocentesis. Escisiones pequeñas de la piel y pequeñas suturas 	IV Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i>
	En los procedimientos dentales que se requiera intubación endotraqueal o se planifique una infiltración de tronco nervioso y en extracciones dentales, el tratamiento de reemplazo se usa a las mismas dosis que para cirugías menores sólo que por 24-48 h Se pueden utilizar medidas de hemostasia local tales como fibrinas y antifibrinolíticos como ácido aminocaproico	IV Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i>
	Procedimientos diagnósticos invasivos (punción lumbar, punción arterial, broncoscopia, endoscopías digestivas) el tratamiento con agentes puente está recomendado previo al procedimiento y pueden ser necesarias 2-3 dosis adicionales	IV Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i>


	<p>La elección del agente puente para un paciente que será sometido a cirugía depende de la respuesta previa en el control de las hemorragias con determinado agente puente, historia de anamnesis con CCPa</p>	<p>III Shekelle <i>Collins P, 2013</i></p>
	<p>Uso de agentes puente en el perioperatorio en PCH e inhibidores de alta respuesta</p> <p>Cirugía menor:</p> <p>Niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis inicial 120-150 µg/Kg cada 2 horas, día 1 a 5 - CCPa 50-75 UI/Kg/dosis, 1 hora antes de la cirugía. Continuar cada 12 horas hasta el egreso, sin exceder de 200 UI/Kg/día <p>Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis inicial 90-120 µg/Kg cada 2 horas por 4 dosis, posteriormente cada 3 a 6 horas por 24 horas, en los primeros 5 días - CCPa 50-75 UI/Kg dosis inicial, posteriormente 50-75 UI/Kg cada 12 a 24 horas, sin exceder de 200 UI/Kg/día por 1 a 5 días posteriormente 75-100 UI/Kg cada 8 a 12 horas, de 7 a 14 días, sin exceder de 200 UI/Kg/día 	<p>III Shekelle <i>Rodríguez-Merchan EC, 2004 Rodríguez-Merchan EC, 2008 Rodríguez-Merchan EC, 2010 Pérez-Bianco R, 2008 Escobar M, 2012</i></p>
	<p>Cirugía mayor:</p> <p>Niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis 120-150 µg/Kg cada 2 horas, de 7 a 14 días - CCPa 100 UI/Kg/dosis, 1 hora antes de la cirugía. Continuar cada 12 horas, de 7 a 14 días, sin exceder de 200 UI/Kg/día <p>Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rFVIIa dosis inicial 120 µg/Kg, posteriormente 90-120 µg/Kg cada 2 horas por 24 horas, cada 3 horas el segundo día y cada 4 horas de 7 a 14 días - CCPa 100 UI/Kg Continuar cada 12 horas, de 7 a 14 días, sin exceder de 200 UI/Kg/día 	<p>III Shekelle <i>Rodríguez-Merchan EC, 2004 Rodríguez-Merchan EC, 2008 Rodríguez-Merchan EC, 2010 Pérez-Bianco R, 2008 Escobar M, 2012</i></p>
	<p>Se recomienda clasificar las cirugías en</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía mayor: toraco-abdominal, intracraneal u ortopédica. • Cirugía menor: procedimientos ortopédicos como la sinoviortesis y las artrocentesis. Escisiones pequeñas de la piel y pequeñas suturas 	<p>D Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i></p>

	<p>Es recomendable que en los procedimientos dentales que se requiera intubación endotraqueal o se planifique una infiltración de tronco nervioso, así como en extracciones dentales, el tratamiento de reemplazo sea a las mismas dosis que para cirugías menores sólo por 24-48. Utilizar terapia adyuvante de hemostasia local como fibrinas locales y antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico</p>	<p>D Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i></p>
	<p>Se recomienda en procedimientos diagnósticos invasivos (punción lumbar, punción arterial, broncoscopia, endoscopías digestivas) la aplicación de un agente puente previo al procedimiento y aplicar las veces necesarias (2-3 dosis adicionales)</p>	<p>D Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i></p>
	<p>Antes de elegir el agente puente, es necesario valorar la respuesta previa en el control de las hemorragias con determinado agente, historia de anamnesis con CCPa, para que el paciente sea sometido a cirugía,</p>	<p>D Shekelle <i>Pérez-Bianco R, 2008</i></p>
	<p>Recomendación de uso de agentes puente en el perioperatorio en pacientes con inhibidores de alta respuesta en Cirugía menor: Niños: - rFVIIa dosis inicial 120-150 µg/Kg cada 2 horas, día 1 a 5 - CCPa 50-75 UI/Kg/dosis, antes de la cirugía. Continuar cada 12 horas hasta el egreso, sin exceder de 200 UI/Kg/día Adultos: - rFVIIa dosis inicial 90-120 µg/Kg cada 2 horas por 4 dosis, posteriormente cada 3 a 6 horas por 24 horas, en los primeros 5 días - CCPa 50-75 UI/Kg dosis inicial, posteriormente 50-75 UI/Kg cada 12 a 24 horas, sin exceder de 200 UI/Kg/día por 1 a 5 días</p>	<p>C Shekelle <i>Rodríguez-Merchan EC, 2004</i> <i>Rodríguez-Merchan EC, 2008</i> <i>Rodríguez-Merchan EC, 2010</i> <i>Pérez-Bianco R, 2008</i> <i>Escobar M, 2012</i></p>
	<p>Cirugía mayor: Niños: rFVIIa dosis 120-150 µg/Kg cada 2 horas, de 7 a 14 días CCPa 100 UI/Kg/dosis, antes de la cirugía. Continuar cada 12 horas, de 7 a 14 días, sin exceder de 200 UI/Kg/día Adultos: rFVIIa dosis inicial 120 µg/Kg, posteriormente 90-120 µg/Kg cada 2 horas por 24 horas, cada 3 horas el segundo día y cada 4 horas de 7 a 14 días - CCPa 100 UI/Kg dosis inicial, posteriormente 75-100 UI/Kg cada 8 a 12 horas, de 7 a 14 días, sin exceder de 200 UI/Kg/día</p>	<p>C Shekelle <i>Rodríguez-Merchan EC, 2004</i> <i>Rodríguez-Merchan EC, 2008</i> <i>Rodríguez-Merchan EC, 2010</i> <i>Pérez-Bianco R, 2008</i> <i>Escobar M, 2012</i></p>




	<p>La duración del tratamiento depende del tipo de cirugía, 1 a 5 días para cirugía menor y 7 a 14 días para mayor</p>	<p>C Shekelle Rodríguez-Merchan EC, 2004 Rodríguez-Merchan EC, 2008 Rodríguez-Merchan EC, 2010 Pérez-Bianco R, 2008 Escobar M, 2012</p>
---	--	---







4.4.4 Profilaxis Secundaria







EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>III Shekelle Leissinger C, 2007 Konkle B, 2007 Hoots W, 2008 Carcao M, 2010 Collins P, 2013 Jiménez-Yuste V, 2009 Valentino L, 2009</p>
	<p>La profilaxis secundaria puede ser una opción en pacientes con hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta y que presentan hemorragias frecuentes, con la finalidad de disminuir el número de eventos hemorrágicos y mejorar la calidad de vida La profilaxis con agentes puente puede considerarse en niños pequeños después de la primera hemartrosis para reducir el riesgo de artropatía</p> <p>III Shekelle Konkle B, 2007 Hoots W, 2008</p>
	<p>La profilaxis secundaria se realiza con rFVIIa o CCPa en hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta Existe evidencia de que el uso de rFVIIa disminuye la frecuencia de hemorragia en 45-59% a dosis de 90 o 270 µg/Kg/dosis, diariamente, durante tres meses</p> <p>III Shekelle Leissinger C, 2011 Teitel J, 2011</p>
	<p>En profilaxis secundaria el uso de CCPa de 50-100 UI/Kg, tres veces por semana reduce 62% el número de eventos hemorrágicos</p> <p>III Shekelle Leissinger C, 2011 Teitel J, 2011 Carcao M, 2010 Jiménez-Yuste V, 2009</p>
	<p>El CCPa tiene potencial de respuesta anamnésica y la administración para profilaxis es por periodos cortos de 3-6 meses. La ventaja del CCPa es la vida media más larga y las desventajas ser derivado plasmático, tener mayor volumen y administración intravenosa en un periodo de tiempo de 30-45 minutos</p> <p>III Shekelle Leissinger C, 2011 Teitel J, 2011 Carcao M, 2010 Jiménez-Yuste V, 2009</p>
	<p>El factor rVIIa tiene como ventajas ser recombinante, no requiere refrigeración, tiene menor volumen, se administra en 2-3 min y no ocasiona respuesta anamnésica y como desventajas la vida media corta y el costo elevado</p> <p>III Shekelle Leissinger C, 2011 Teitel J, 2011 Carcao M, 2010 Jiménez-Yuste V, 2009</p>








	<p>En los pacientes pediátricos con hemofilia grave con hemorragias frecuentes e inhibidores de alta respuesta considerar la profilaxis secundaria con agentes puente: CCPa o rFVIIa CCPa: 50-100 UI/Kg, tres veces por semana por 3-6 meses ó rFVIIa: 90 o 120 µg/Kg/día por tres meses. Pacientes con pocos eventos hemorrágicos se recomienda mantenerlos en tratamiento oportuno a demanda.</p>	<p>C Shekelle Konkle B, 2007 Jiménez-Yuste V, 2009 Teitel J, 2011 Leissinger C, 2011</p>
---	---	--




4.4.5 Inducción a la Tolerancia Inmune (ITI) en Pacientes con Hemofilia A e inhibidores de Alta Respuesta

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>La inducción a la tolerancia inmune (ITI) es la infusión regular de factor VIII para inducir la tolerancia específica al antígeno del factor VIII.</p>	<p>III Shekelle Witmer C, 2013</p>
 <p>La ITI tiene como finalidad erradicar el inhibidor y restaurar la respuesta clínica al factor VIII. Aproximadamente 70% de los pacientes con hemofilia A e inhibidores tienen respuesta con la ITI .</p>	<p>IIb Shekelle DiMichelle DM, 2012</p>
 <p>El registro internacional de tolerancia inmune (IITR) y el registro de tolerancia inmune de Norteamérica (NAITR) recomiendan iniciar la ITI en pacientes con hemofilia A considerados de buen pronóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel de inhibidores al inicio de la ITI <10 UB/mL Pico histórico de inhibidores <200 UB/mL Edad del paciente menor a 8 años Tiempo transcurrido entre la detección de los inhibidores y el inicio de la ITI menor a 5 años 	<p>Ila Shekelle Hay C, 2006 Ila Shekelle Hay C, 2012 III Shekelle Witmer C, 2013</p>

	<p>El estudio RESIST (Rescue immunotolerance study naive) incluye pacientes con hemofilia A en un ensayo clínico aleatorizado que compara el éxito de la ITI en pacientes de alto riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor a 6 años • Pico histórico de los inhibidores > 200 UB/mL • Título al inicio de la ITI > 10 UB/mL • Tiempo transcurrido entre la aparición de los inhibidores y el inicio de la ITI > 2 años. <p>El estudio compara FVIII que contiene factor von Willebrand (FvW) vs FVIII recombinante. No existe evidencia que apoye la superioridad de un producto sobre el otro</p>	<p>III Shekelle Witmer C, 2013</p>
	<p>Se recomienda iniciar la ITI en pacientes con hemofilia A con inhibidores de alta respuesta y buen pronóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel de inhibidores al inicio de la ITI <10 UB/mL • Pico histórico de los inhibidores <200 UB/mL • Edad del paciente menor a 8 años • Tiempo transcurrido entre la detección de los inhibidores y el inicio de la ITI menor a 5 años 	<p>B Shekelle Hay C, 2006, 2012 C Shekelle Witmer C, 2013</p>
	<p>Considerar cuidadosamente la ITI en pacientes con hemofilia B e inhibidores ya que el porcentaje de éxito es bajo <25% y existe el riesgo de anafilaxia con síndrome nefrótico</p>	<p>III Shekelle Collins P, 2013</p>
	<p>En hemofilia B se han utilizado esquemas de la ITI similares a los de hemofilia A. No existen datos suficientes para evaluar la evolución con éstos, pero los pacientes con fenotipo alérgico e historia familiar de inhibidores tienen una mala evolución</p>	<p>III Shekelle Collins P, 2013</p>
	<p>No se recomienda la ITI en pacientes con hemofilia B</p>	<p>C Shekelle Collins P, 2013</p>
	<p>Existen diversos esquemas de la ITI para hemofilia A. El Registro Internacional de la ITI realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado comparando esquemas de dosis altas de factor VIII (200 U/kg/día) con dosis bajas (50 U/kg tres veces a la semana) con 69.7% de éxito en los pacientes de buen pronóstico, respuesta parcial en 4.5% y falla en 25.8%. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (p=0.9)</p>	<p>Ila Shekelle Hay C, 2012</p>






	En los pacientes de buen pronóstico para respuesta a ITI, se recomienda utilizar dosis baja de FVIII 50 UI/kg tres veces por semana	B Shekelle <i>Hay C, 2012</i>
	El tipo de factor VIII para la ITI puede ser FVIII derivado plasmático, FVIII que contenga o no FvW o FVIII recombinante	III Shekelle <i>Berntorp E, 2012 DiMichelle D, 2007</i>
	El tipo de factor VIII para la ITI puede ser FVIII derivado plasmático, FVIII que contenga FvW o FVIII recombinante	C Shekelle <i>Berntorp E, 2012 DiMichelle D, 2007</i>
	Se recomienda que la ITI se efectúe con el mismo producto que originó la aparición de los inhibidores	Punto de buena práctica
	Después de iniciar la ITI se mide el nivel de los inhibidores una vez al mes ya sea por el método de Bethesda o Nijmegen modificado	III Shekelle <i>Hay C, 2012</i>
	Una vez iniciada la ITI se recomienda medir el nivel de los inhibidores una vez al mes ya sea por el método de Bethesda o Nijmegen modificado. Utilizar el mismo método en cada paciente	C Shekelle <i>Hay C, 2012</i>
	Una vez que se confirma que los inhibidores son negativos, realizar una prueba de recuperación de factor VIII administrando 50 UI/kg, sin periodo de lavado y medir la vida media. Se considerará respuesta total recuperación $\geq 66\%$ de lo esperado. y la vida media ≥ 6 hrs Realizar pruebas c/3 meses.	Ila Shekelle <i>Hay C, 2012</i>
	Para verificar que el paciente tiene una respuesta completa a ITI se recomienda, que una vez que los inhibidores estén negativos, realizar una prueba de recuperación de factor VIII administrando 50 UI/kg, sin periodo de lavado. La respuesta es adecuada si existe una recuperación del FVIII $\geq 66\%$ de lo esperado y su vida media ≥ 6 hrs. Realizarla cada 3 meses.. Una vez obtenida la respuesta completa se recomienda mantener al paciente en esquema de profilaxis con FVIII a 30 UI/Kg tres veces por semana	Ila Shekelle <i>Hay C, 2012</i>

	Se considera respuesta parcial cuando despues de mantener 33 meses la ITI, el título de los inhibidores es negativo pero la recuperación del factor VIII es <66% o la vida media sea persistentemente anormal (<6hrs.)	Ila Shekelle Hay C, 2012
	Se considera fracaso a la ITI: <ul style="list-style-type: none"> • Cuando el título de los inhibidores no desciende $\geq 20\%$ de su nivel basal, después de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento, en cualquier momento de los siguientes 6 meses • No alcanzar la tolerancia completa o la respuesta parcial después de 33 meses de iniciada la ITI 	Ila Shekelle Hay C, 2012
	Hay recurrencia de los <i>inhibidores</i> cuando: <ul style="list-style-type: none"> • Después que se confirmó el éxito de la ITI, durante los primeros 12 meses estando el paciente en profilaxis, reaparecen los inhibidores • Disminución en la recuperación o en la vida media del FVIII 	Ila Shekelle Hay C, 2012
	Mientras no se obtiene respuesta completa se recomienda valorar la respuesta a la ITI como respuesta completa, parcial o falla hasta los 33 meses de haberla iniciado	B Shekelle Hay C, 2012
	Considerar respuesta parcial cuando despues de mantener 33 meses la ITI, el título de los inhibidores es negativo pero la recuperación del factor VIII es <66% o la vida media sea persistentemente anormal (<6hrs.) En estos casos se recomienda pasar al paciente a tratamiento a demanda con agentes puente.	B Shekelle Hay C, 2012
	Considerar fracaso a la ITI: <ul style="list-style-type: none"> • Cuando el título de los inhibidores no desciende $\geq 20\%$ de su nivel basal, después de iniciado el tratamiento, en cualquier momento de los siguientes 6 meses • No alcanzar la tolerancia completa o la respuesta parcial después de 33 meses de iniciada la ITI 	B Shekelle Hay C, 2012
	Si no hay respuesta completa inmediata se recomienda continuar la ITI por un mínimo de 9 meses y un máximo de 33 meses. Considerar la suspensión de ésta después de 33 meses.	B Shekelle Hay C, 2012


	Se recomienda continuar la ITI, si existe evidencia de respuesta con disminución del título de los inhibidores $\geq 20\%$ a los 9 meses de iniciado el tratamiento	B Shekelle <i>Hay C, 2012</i>
	El CCPa se puede asociar con la estimulación de la respuesta anamnésica incrementando los títulos de los inhibidores. Se sugiere que en los eventos hemorrágicos que se presenten antes del inicio de la ITI no se utilice factor VIII ni CCPa	III Shekelle <i>Hay C, 2012</i>
	En los eventos hemorrágicos del paciente pediátrico en quien se programa iniciar la ITI, se recomienda no utilizar factor VIII ni CCPa. Una vez iniciada la ITI puede recibir CCPa.	C Shekelle <i>Hay C, 2012</i>

4.4.6 Tratamiento de las hemorragias durante la ITI


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Las hemorragias que se presentan durante la ITI es necesario se traten inmediatamente con agentes puente, en las primeras 2 horas para minimizar la extensión, la morbilidad asociada y reducir la cantidad de medicamento requerido. No utilizar FVIII para tratar la hemorragia aguda. Se recomienda utilizar el mismo plan que el de los pacientes con inhibidor y hemorragia sin ITI.	III Shekelle <i>Collins P, 2013</i> <i>Kavakli K, 2010</i>
	Se recomienda que las hemorragias que se presenten durante la ITI se traten inmediatamente con agentes puente, en las primeras 2 horas para minimizar la extensión, morbilidad asociada y reducir la cantidad de medicamento requerido. No utilizar FVIII para tratar la hemorragia aguda. Se recomienda utilizar el mismo plan que el de los pacientes con inhibidor y hemorragia sin ITI.	C Shekelle <i>Collins P, 2013</i> <i>Kavakli K, 2010</i>
	Si el paciente disponen de agentes puente en casa y cuentan con un centro de hemofilia para la revisión clínica logran recibir tratamiento oportuno con disminución del riesgo de secuelas	III Shekelle <i>Collins P, 2013</i>

	Se recomienda que los pacientes y sus familiares dispongan de agentes puente en casa y contar con un centro de hemofilia para la revisión clínica	C Shekelle <i>Collins P, 2013</i>
	En los eventos hemorrágicos agudos que se presentan durante la ITI se puede utilizar indistintamente rFVIIa a 90 µg/kg tres dosis o una dosis alta única de 270 µg/kg o CCPa a 75-100 UI/kg una dosis. Ninguno de los dos productos ha demostrado ser superior	III Shekelle <i>Collins P, 2013</i> Ia Shekelle <i>Iorio A, 2010</i>
	En los eventos hemorrágicos agudos que se presentan durante la ITI se puede utilizar indistintamente rFVIIa a 90 µg/kg tres dosis o una dosis alta única de 270 µg/kg o CCPa a 75-100 UI/kg una dosis	C Shekelle <i>Collins P, 2013</i> A Shekelle <i>Iorio A, 2010</i>
	Se recomienda utilizar CCPa o rFVIIa a dosis habituales. En caso de falla de un agente puente se puede usar el otro agente como alternativa	C Shekelle <i>Collins P, 2013</i> A Shekelle <i>Iorio A, 2010</i>
	Se recomienda individualizar el tratamiento ya que algunos pacientes responden mejor a un agente puente que a otro	III Shekelle <i>Srivastava A, 2013</i>

4.5 Criterios de referencia de segundo a tercer nivel

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Todo paciente con inhibidores de alta respuesta es necesario se trate en centros hospitalarios de tercer nivel que dispongan de hematólogo, laboratorio de coagulación especializado y agentes puente	Punto de buena práctica

4.6 Criterios de contrareferencia de tercer a segundo nivel

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>El paciente que se encuentra en tercer nivel, que recibía atención en segundo nivel, antes de la aparición de inhibidores, si estos se negativizan pueden ser trasladados a este nivel</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

5. ANEXOS

5.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y Tratamiento del Paciente con Hemofilia e Inhibidores. Niños y Adultos en Segundo y Tercer nivel de Atención** La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **Inglés y Español**.
- Documentos publicados los últimos **10 años**
- Documentos enfocados **al diagnóstico y tratamiento de inhibidores en hemofilia**.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

5.1.1 Estrategia de búsqueda

5.1.1.1 Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema Diagnóstico y Tratamiento de Inhibidores en Pacientes con Hemofilia A y B en PubMed.

La búsqueda se limitó a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés y español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el(los) término(s) **Hemophilia inhibitors, antagonists and inhibitors**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **599 resultados**, de los cuales se utilizaron **60 documentos** para la elaboración de la guía.

Pub Med

((("haemophilia"[All Fields] OR "hemophilia a"[MeSH Terms] OR "hemophilia a"[All Fields] OR "hemophilia"[All Fields]) AND ("antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))

BÚSQUEDA	RESULTADO
Búsqueda de PubMed correspondiente.	599
Utilizados	60

Algoritmo de búsqueda:

1. Hemophilia inhibitors, antagonists and inhibitors: (Mesh)
2. Etiology /risk "[Subheading]
3. Prevention "[Subheading]
4. Therapy "[Subheading]
5. #2 OR #3 OR #4
6. #1 AND 5
7. 2004 (PDAT): 2014(PDAT)
8. #6 and #7
9. Humans [MeSH]
10. #8 AND #9
11. English[lang]
12. #10 AND #11
13. Spanish [lang]
14. #12 AND 13
15. Clinical Trial[ptyp]
16. Meta-Analysis[ptyp]
17. Review[ptyp]
18. systematic[sb])
19. #15 OR #16 OR #17 OR #18
20. #14 AND #19
21. #1 AND (#2 OR#3OR#4)AND #7 AND # 9 AND (#11) AND (#13) AND (#15 AND #16 AND #17 AND #18)

5.2. Escalas de Gradación

CUADRO I. LA 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; 3:18:593-59

5.3. Cuadros

Cuadro 1 Factores de riesgo para aparición de inhibidores

Factor de Riesgo	Efecto
Relacionado al hospedero	Hemofilia A grave: alto riesgo: mutaciones nulas, grandes deleciones. Riesgo medio: inversión de intrón 1 y 22 Riesgo bajo: deleciones pequeñas y mutaciones sin sentido Hemofilia B grave: incrementa el riesgo las grandes deleciones y mutaciones nulas. Raro con mutaciones puntuales
Etnicidad	Ser de origen hispano o africano incrementa el riesgo de 2 a 5 veces comparado con caucásicos
Historia familiar	Hemofilia A grave: incrementa el riesgo si hay parientes de primer grado con inhibidores La incidencia con historia familiar es 48% (intervalo de confianza 95%), sin historia familiar de 15%
Edad	Hemofilia A grave: la edad de la primera exposición no parece tener efecto El riesgo es mayor antes de los 5 años y después de los 60 Hemofilia A leve: incrementa riesgo con edad
Estatus VIH	Menor riesgo en pacientes VIH +
Relacionado al tratamiento:	Hemofilia A grave: mayor riesgo con los primeros DE con promedio de 10-15 DE antes de la aparición de inhibidores. Disminuye el riesgo después de los 150 DE, pero no desaparece
Días exposición (DE) previos	Hemofilia B grave: mayor riesgo con las primeras exposiciones con un promedio de 11DE y pueden aparecer hasta después de 180 DE
Tratamiento intensivo	No se han reportado inhibidores tardíos
Profilaxis	Hemofilia A grave: incrementa el riesgo 5 veces mas con los primeros 5 DE en el primer tratamiento Hemofilia A leve: incrementa el riesgo con exposición a tratamiento intensivo
Tipo de concentrado	Hemofilia A grave: la profilaxis temprana se asocia con una disminución del riesgo, según algunos estudios retrospectivos No hay evidencia que muestre diferencias en el riesgo de desarrollar inhibidores con el uso de concentrados recombinantes versus derivados plasmáticos No hay suficiente evidencia que muestre que un concentrado recombinante tenga mas riesgo de desarrollar inhibidores que otro
Cirugías	Hemofilia A grave: incrementa el riesgo si la cirugía se combina con una primera exposición intensiva (> 4DE) comparado con la primera exposición

Collins P, 2013.

Cuadro 2-Factores potenciales que pueden afectar la respuesta a la inducción de la tolerancia inmune (ITI)

Riesgo	Efecto
Pico histórico máximo de inhibidores	<200 UB/ml se asocia con mas probabilidad de éxito de alcanzar la tolerancia inmune
Título de inhibidores al inicio de ITI	<10 UB/ml
Dosis de FVIII a emplearse en ITI	Pacientes de mal pronóstico se recomienda de 100–200 UI/kg/d En pacientes de buen pronóstico No hay diferencia entre 200 UI/kg/d y 50 UI/kg 3 veces por semana. La tolerancia se obtienen más rápido con regímenes de dosis altas y se presentan menos hemorragias intercurrentes
Pico del título del inhibidor al inicio de ITI	Mal pronóstico si el título del inhibidor al inicio de ITI es >250 UB/ml . Se considera que es el mejor indicador de éxito o fracaso en la ITI, en base a análisis multivariado del estudio internacional de ITI.
Tipo de FVIII utilizado en ITI	No hay evidencia que muestre diferencias del uso de primera línea entre usar concentrados derivado plasmático o recombinantes. Algunos estudios no controlados reportan algún beneficio al usar FVIII dp si hay falla con el utilizado como primera línea
Tiempo transcurrido entre la aparición del inhibidor y el inicio de ITI	< de 5 años se considera el tiempo optimo para iniciar ITI
Interrupción de ITI	Se asocia con una disminución en las probabilidades de obtener la tolerancia
Número de días de exposición (DsE) al FVIII antes del inicio de ITI	A más DsE disminuyen las probabilidad de alcanzar la tolerancia
Etnicidad	No hay evidencia de que ejerza influencia
Infección del catéter venoso central	Si es de buen pronóstico parece que no tiene ningún efecto

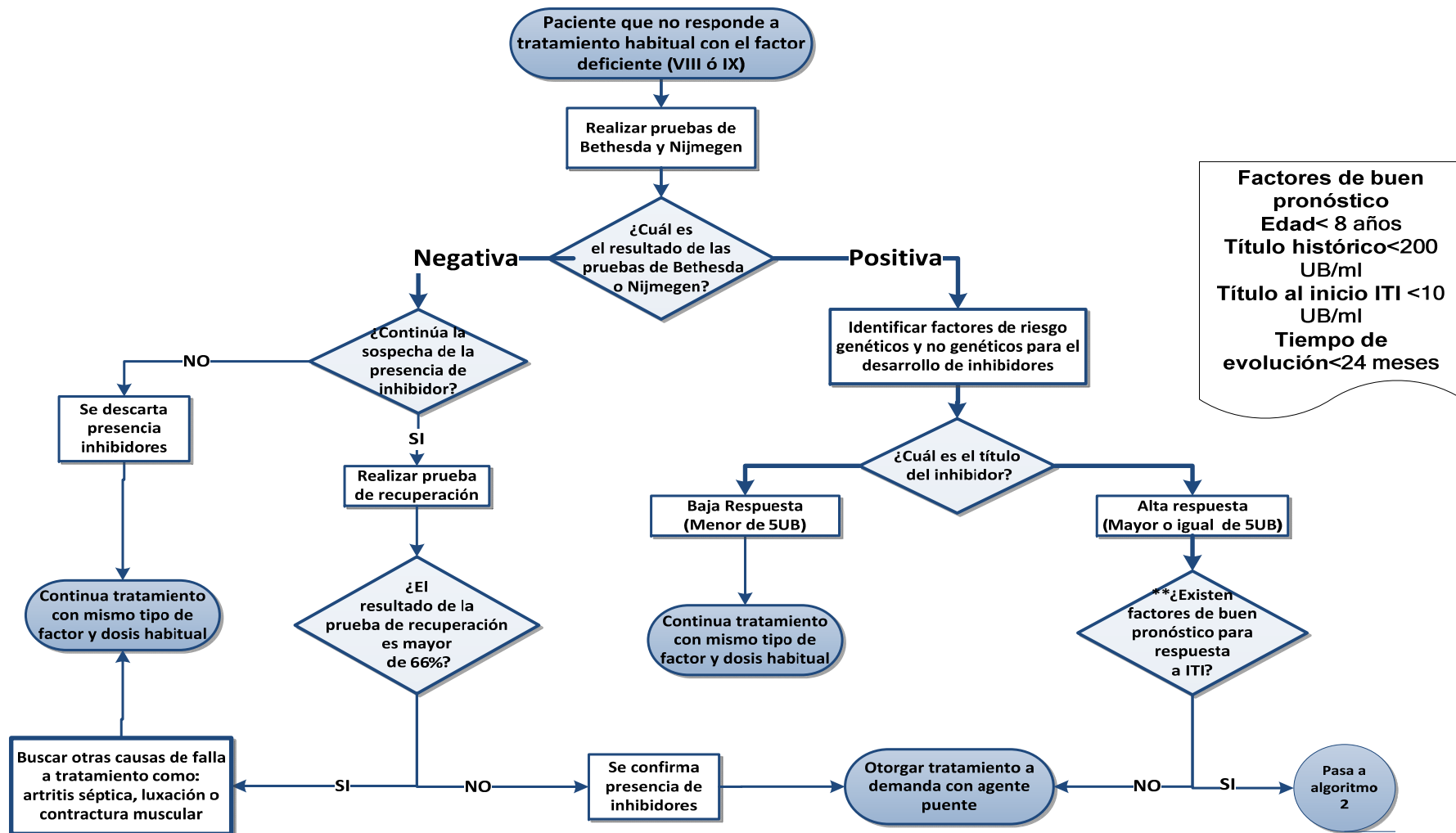
Collins P, 2013

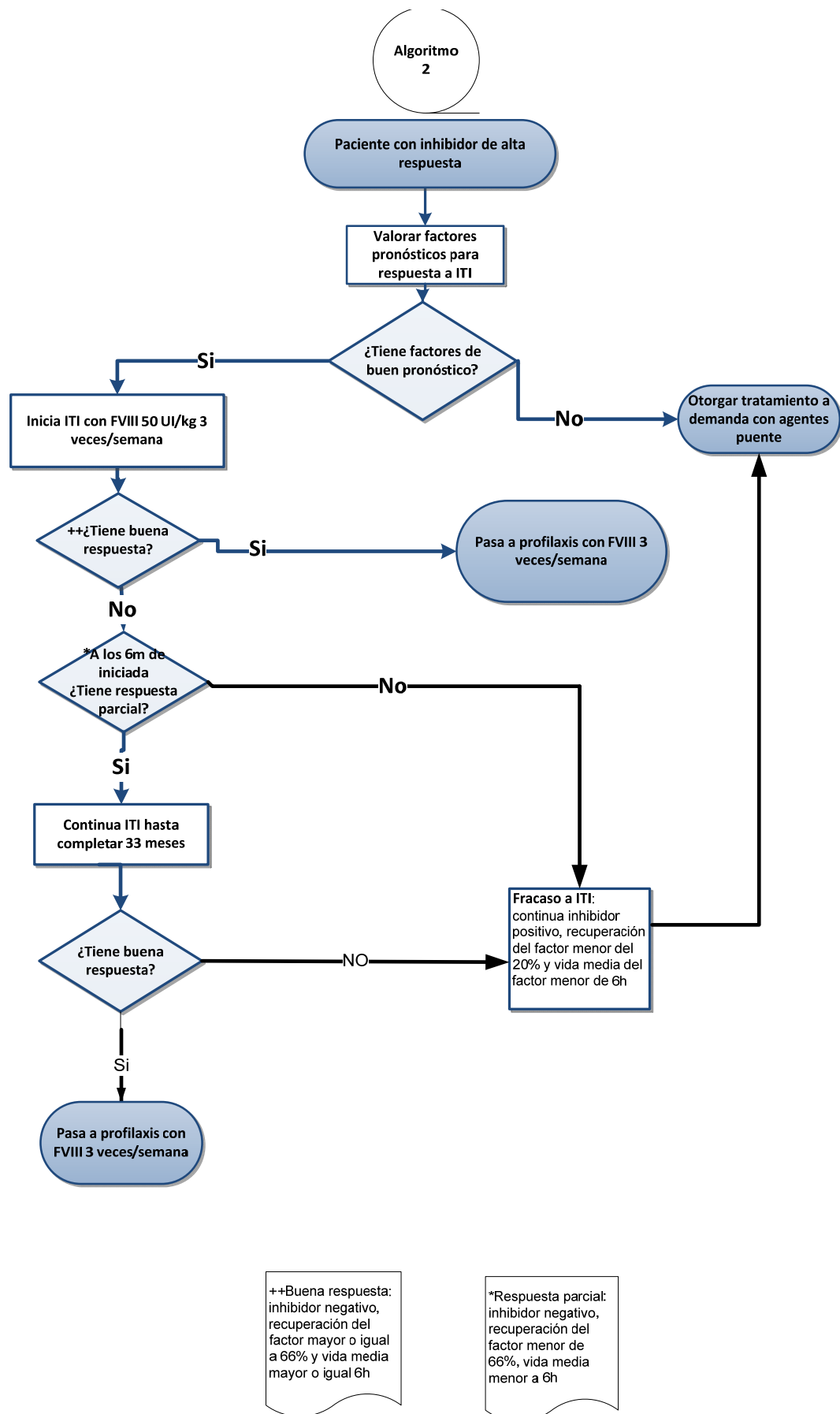
Cuadro 3 Clasificación factores pronóstico para ITI

	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Edad inicio de ITI	< 8 años	>8 años
Pico histórico de título del inhibidor	<200 UB/ml	>200 UB/ml
Título del inhibidor antes de iniciar ITI (pre ITI)	<10 UB/ml	>10 UB/ml
Tiempo que tarda en disminuir el título del inhibidor <10UB/ml	<24 meses	>24 meses

Kempton C, 2014

5.4 Diagramas de Flujo





5.5 Listado de Recursos

5. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de inhibidores en hemofilia A y B del **Cuadro Básico de IMSS** y del **Cuadro Básico Sectorial**:

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.4219.00	Complejo coagulante anti-inhibidor del factor VIII Inhibidor de las proteasas séricas y tisulares (tripsina, plasmina y calicreína) que participan en los sistemas de coagulación y fibrinolítico, mediante la formación de uniones aprotinina proteinasa y efecto anti inflamatorio por inhibición en la liberación de IL-6.	Intravenosa (2 U FEIBA/kg/min) Niños y adultos: Dosis de orientación según la gravedad y respuesta clínica: 50-100 U/kg, sin exceder una dosis diaria de 200 U/kg.	Solución inyectable Complejo coagulante anti inhibidor del factor VIII 1000 U FEIBA. Proteína plasmática humana 400-1200 mg Envase con frasco ampula con liofilizado y un frasco con 20 ml de diluyente.	Lesión miocárdica en pacientes con patología coronaria previa, fenómenos trombóticos; mediastinitis; disfunción renal temporal y, ocasionalmente reacciones alérgicas.	Con heparina incrementa el tiempo de coagulación y puede potenciar el efecto bloqueador neuromuscular de la succinilcolina.	Hipersensibilidad a la carne, debido a que el medicamento se prepara de pulmón bovino
010.000.4238.00 010.000.4238.01	Estructuralmente muy similar al factor VII activado derivado del plasma humano. Diseñado para el tratamiento de pacientes hemofílicos que han desarrollado inhibidores a los factores VIII (FVIII) y IX (FIX) de la coagulación y es obtenido mediante tecnología	Intravenosa. Adultos: 90 g/kg de peso corporal primera dosis. Sangrados graves aplicar dosis subsecuentes de 90 g/kg de peso corporal cada 3 a 6 horas. Niños: 90 a 120 g/kg de peso corporal primera dosis.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor de coagulación VII alfa recombinante 60 000 UI (1.2 mg) o 1 mg (50 KUI). Envase con un frasco ampula con liofilizado (1.2 mg) y un frasco ampula con 2 ml de diluyente, y equipo para su administración. Envase con un frasco ampula con liofilizado (1mg) y un frasco	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. Precauciones: Aterosclerosis avanzada, politraumatismos y septicemia en las que el factor tisular pudiera estar sobre expresado con riesgo potencial de desarrollar eventos trombóticos o inducir coagulación

010.000.4245.00 010.000.4245.01	recombinante a través de la clonación y expresión de genes en células renales de hámster recién nacido.	Subsecuentes 90 a 120 g/kg de peso corporal cada 3 a 6 horas Episodios hemorrágicos y prevención de sangrado excesivo relacionado con cirugía en pacientes con hemofilia hereditaria o adquirida que han desarrollado inhibidores a los factores VIII y IX de la coagulación	<p>ámpula con 1 ml de diluyente.</p> <p>SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ámpula con liofilizado contiene: Factor de coagulación VII alfa recombinante 120,000 UI (2.4 mg) ó 2 mg (100 KUI) Envase con un frasco ámpula con liofilizado (2.4 mg) y un frasco ámpula con 4 ml de diluyente, y equipo para su administración. Envase con un frasco ámpula con liofilizado (2 mg) y un frasco ámpula con 2 ml de diluyente.</p>			intravascular diseminada (CID); hemorragias leves o moderadas. La duración del tratamiento ambulatorio no debe exceder de 24 horas. Si el episodio hemorrágico no cede debe remitirse de inmediato al centro hospitalario.
	010.000.4250.00 010.000.4250.01		<p>SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ámpula con liofilizado contiene: Factor de coagulación VII alfa recombinante 240000 UI (4.8 mg) o 5 mg (250 KUI). Envase con un frasco ámpula con liofilizado (4.8 mg) y un frasco ámpula con 8 ml de diluyente, y equipo para su administración. Envase con un frasco ámpula con liofilizado (5 mg) y un frasco ámpula con 5 ml de diluyente</p>			
010.000.4239.00	El factor anti hemofílico (Factor VIII) es una glicoproteína de alto peso molecular	Tratamiento o prevención de la hemorragia en pacientes con Hemofilia A	<p>SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ámpula con liofilizado que contiene: Factor anti hemofílico</p>	Dolor en el sitio de inyección, cefalea, vértigo, reacciones alérgicas.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco, la administración de dosis altas puede producir

	que funciona como cofactor en la cascada de la coagulación.	(carencia de factor VIII) Intravenosa lenta. Adultos y niños: 10 a 20 UI/kg, seguido de 10 a 25 UI/kg cada 8-12 horas, hasta que la hemorragia sea controlada.	Humano 250 UI Envase con un frasco ampula, frasco ampula con diluyente y equipo para administración.			hemolisis a pacientes con grupo sanguíneo A, B, o AB, no utilizar jeringa de vidrio para su administración
010.000.5238.00		Intravenosa lenta. Adultos y niños: Las unidades que se requieren se calculan multiplicando 0.8 a 1/peso corporal en Kg/% de aumento deseado en la concentración del factor IX en venoclisis o inyección lenta. Dosis individualizada según grado de eficiencia valor del factor IX, peso del paciente y gravedad de la hemorragia.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Factor IX 400 a 600 UI Envase con un frasco ampula y diluyente.	Tromboembolia, hemolisis 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, fibrinólisis.
010.000.4237.00	Inhibe a las sustancias activadoras del plasminógeno y en menor grado bloquea la actividad antiplasmina por inhibición de la fibrinólisis.	Infusión intravenosa. 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	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, tinnitus, 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.

		con 33.3 mg/kg de peso corporal /hora hasta controlar la hemorragia. Dosis máxima: 18 g/ día. Administrar diluido en soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio.				
010.000.5169.00	Análogo de la vasopresina que aumenta la permeabilidad de los túbulos contorneados y promueve la reabsorción de agua produciendo aumento de la osmolaridad de la orina y disminución del volumen urinario. Aumenta el factor de von Willebrand y acorta el tiempo de hemorragia.	Intravenosa. Adultos: 0.3 µg/kg de peso corporal. Puede repetirse a las 6 horas.	SOLUCION INYECTABLE Cada ampolleta contiene: Acetato de desmopresina 15µg. Envase con 5 ampolletas con 1 ml.	Dolor abdominal, náusea, rubor facial durante la administración, palidez, cefalea.	La carbamazepina, clorpropamida y antiinflamatorios no esteroideos incrementan el efecto antidiurético.	Hipersensibilidad al fármaco, enfermedad de von Willebrand tipo Ib, enfermedad coronaria, hipertensión arterial, hemofilia, congestión nasal.
010.000.4248.00	Agente hemostático formado por un crioprecipitado de proteínas coagulables, principalmente fibrinógeno, y de trombina, que al combinarse, generan, fibrina y factor VIII Activado. El resultado es la formación de una capa de gel hemostático sobre	Tópico. Adultos y niños: Aplicación sobre la superficie de la herida a coagular.	SOLUCIÓN Cada frasco ampola I contiene: Concentrado de proteínas humanas coagulables 80 a 120 mg. Cada frasco ampola II contiene: Trombina humana 1800 a 2200 UI Cloruro de calcio 11.2 a 12.4 mg. Envase con dos frascos ampola (I y II) con 2 ml cada uno, dos jeringas previamente ensambladas y un tubo de aire con un filtro de 0.2 µm.		Ninguna de importancia clínica.	Reacciones de hipersensibilidad a los componentes del compuesto. Cirugía que involucre las meninges. Precauciones: Pueden ocurrir reacciones alérgicas secundarias a la aplicación del compuesto.

010.000.4279.00	los tejidos lesionados por la cirugía. Sello hemostático auxiliar en quirúrgicos procedimientos		<p>SOLUCIÓN Cada frasco ampula I contiene: Concentrado de proteínas humanas coagulables 200 a 300 mg. Cada frasco ampula II contiene: Trombina humana 4500 a 5500 UI Cloruro de calcio 28 a 31 mg Envase con dos frascos ampula (I y II) con 5 ml cada uno, dos jeringas previamente ensambladas y un tubo de aire con un filtro de 0.2µm.</p>		
010.000.4284.00			<p>SOLUCIÓN Cada ml de solución reconstituida contiene: Fibrinógeno 70-110 mg. Plasma fibronectina 2-9 mg. Factor XIII 10-50 UI. Plasminógeno 0-120 µg. Aprotinina 3000 UIK. Trombina 4 UI ó Trombina 500 UI. Cloruro de calcio 40 µmol Envase con un frasco ampula de 2.0 ml con liofilizado de fibrinógeno con 140-220 mg, plasma fibronectina con 4-18 mg, factor XIII con 20-100 UI y plasminogeno con 0-240 g; un frasco ampula de aprotinina 6000 UIK en 2 ml; un frasco ampula con liofilizado de trombina de 8 UI; un frasco ampula con liofilizado de trombina de 1000 UI; un frasco ampula con cloruro de calcio con 80 mol en 2 ml y envase con dos jeringas ensambladas y</p>		

			accesorios para reconstitución y aplicación.			
010.000.4288.00			SOLUCIÓN Cada frasco ampula 1 contiene: Liofilizado total de fibrinógeno. Concentrado 345-698 mg. Fibrinógeno (fracción de proteína de Plasma humano) 195-345 mg Factor XIII 120-240 U. Cada frasco ampula 2 contiene: Aprotinina de pulmón bovino 3000 KIU correspondiente a 1.67 PEU En 3.0 ml Cada frasco ampula 3 contiene: Trombina sustancia seca total 14.7-33.3 mg. Fracción de proteína de plasma humano con actividad de trombina 1200-1800 UI. Cada frasco ampula 4 contiene: Cloruro de calcio deshidratado 44.1 mg en 7.5 ml. Envase con los frascos ampula 1 y 2 y los frascos ampula 3 y 4 unidos a través de un dispositivo de transferencia.			

6. GLOSARIO

Agentes puente (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

Concentrado de Complejo Protrombínico activado (CCPa): Contiene factor II, VII, IX y X de la coagulación de forma activada. Se usa en pacientes con hemofilia e inhibidores

Desmopresina: Análogo sintético de la vasopresina con utilidad en hemofilia A

Días de exposición (DE): Número de días en que se aplica el factor VIII o IX, independientemente del número de dosis.

Epistaxis: Hemorragia por vía nasal

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

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.

Factor VIII (FVIII): Se utiliza para el tratamiento de la hemofilia A. Su origen puede ser derivado plasmático o recombinante.

Factor IX (FIX): Se utiliza para el tratamiento de la hemofilia B. su origen puede ser derivado plasmático o recombinante.

Factor VII activado recombinante (aFVIIr): Se utiliza en pacientes con inhibidores en hemofilia A y B

Genético: No adquirido, determinado por genes

Gingivorragia: Hemorragia en cavidad oral

Hemartrosis: Hemorragia que en una articulación

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 1 UI/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 aguda: extravasación de sangre de instalación súbita.

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/mL

Inhibidores de baja respuesta: titulación < 5 UB/mL

Medicamentos coadyuvantes: antifibrinolíticos, fibrinas adhesivas y desmopresina

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. Se inicia antes de los 30 meses sin artropatía y no mas de una hemartrosis.

Profilaxis secundaria: Se aplica a pacientes que no cumplen criterios de profilaxis primaria.

Tratamiento Intensivo: Aplicación por vía intravenosa de factor VIII o IX en dosis altas y por varios días consecutivos

Tratamiento de reemplazo: Administración por vía intravenosa del factor de la coagulación deficiente o agentes puente (CCPa o FVIIIr)

Síndrome compartamental: Compresión del paquete neuromuscular, secundaria a un hematoma muscular con riesgo de secuelas nervios periféricos

Unidades Bethesda (UB): Unidad en que se reporta la titulación del inhibidor plasmático

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ashrani A, Key N, Soucie JM, Duffy N, Forsyth A, Geraghty S. Septic arthritis in males with haemophilia. *Haemophilia*. 2008 May ; 14(3): 494–503.
2. 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 Sep 1;16(5):747-66
3. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):546-51
4. Astermark J. Prevention and prediction of inhibitor risk. *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 4:38-42.
5. Bergés A, Serrano R, Jiménez E, Dueñas MT, Magaña J, Mendez T et al. No hay asociación entre el desarrollo de inhibidor y la aplicación a temprana edad de la terapia de reemplazo en pacientes con hemofilia del servicio de hematología pediátrica del CMN La Raza. Presentación oral “L” Congreso Anual AMEH, 2009.
6. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmström M, Ljungverg B, et al.. 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
7. Carcao MD, Lambert T. Prophylaxis in haemophilia with inhibitors: update from international experience. *Haemophilia*, 2010, 16 (Suppl 2); 16-23
8. Collins PW, Chalmers E, Hart D, Liesner R, Rangarajan S, Talks K et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia. *Br J Haematol*. 2013, 160, 153-170
9. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MN, Di Palo M, Marrone E, Lerano P, et al Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *J Blood Med*. 2010;1:183-95
10. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010 Sep;150(5):515-28.
11. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. Searching for the role of primary prophylaxis in preventing inhibitor development in hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2012 Sep;10(9):1954-60.

12. 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.
13. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lisalde G et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012, 18, 319–325.
14. Di Michele DM, Hoots WK, Pipe W, Rivards GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13: 1-22.
15. DiMichele DM. Immune tolerance in haemophilia: the long journey to the fork in the road. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(2):123-34
16. Escobar M, Maahs J, Hellman E, Donkin J, Forsyth A, Hroma et al. Multidisciplinary management of patients with haemophilia with inhibitors undergoing surgery in the United States: perspectives and best practices derived from experienced treatment centres. *Haemophilia*. 2012 Nov;18(6):971-81.
17. Franchini M, Manzato F, Salvagno GL, Montagnana M, Zaffanello M, Lippi G. Prophylaxis in congenital hemophilia with inhibitors: the role of recombinant activated factor VII. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Nov;35(8):814-9
18. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jan;81(1):82-9.
19. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):46-51.
20. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055
21. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg M for the CANAL Study group. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648-4654.
22. Gouw SC, van der Born JG, Ljung R, Escuriola C, Cid A, Claeysens-Donadels. Factor VIII Products and inhibitor development in severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013 Jan 17;368(3):231-9
23. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, Klamroth R, López-Fernández MF, Mancuso E. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2011 Jul;17(4):630-5.

24. 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.
25. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, et al Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood*. 2011 Jun 9;117(23):6367-70
26. 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.
27. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119: 1335-1344
28. Hoots WK. Arthropathy in inhibitor patients: differences in the joint status. *Semin Hematol*. 2008; 45(2 Suppl 1): S42-9
29. Ingerslev J, Sørensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol*. 2011; 155(2): 256-62
30. Iorio A, Matino D, D'Amico R, Makris M. Recombinant Factor VIIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8).
31. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. A clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9)
32. Izquierdo-Ramírez J, Contreras-Mulato EL, Sotelo-Ham EI, Marín-Palomares T, Dueñas-González MT, Benítez-Aranda H. Incidencia de inhibidores en niños con hemofilia A. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1988; 45(9):578-82.
33. Jiménez-Yuste V, Álvarez MT, Martín-Salces M, Quintana M, Rodríguez-Merchan C, Lopez-Cabarcos et al. Prophylaxis in 10 patients with severe hemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia* 2009;15:203-209.
34. Kavakli K, Yesilipek A, Antmen B, Aksu S, Balkan C, Yilmaz D, et al. The value of early treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2010 May;16(3):487-94.
35. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams Z, Kenet G. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated FVII in patients with haemophilia and inhibitors A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost*. 2006 Apr;95(4):600-5.
36. Keeling D, Beavis J. & Sukhu, K. A simple inhibitor screen is more sensitive than a Bethesda assay in monitoring for the development of inhibitors in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2005 Mar, 128 (6), 885.

37. Kempton C, and Meeks S. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood*. 2014;124(23):3365-3372
38. Kempton CL, White GC. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood* 2009; 113(1):11-17
39. Knight C, Moller DA, Kennedy MT. Systematic Review of efficacy of rFVIIa and aPCC treatment for hemophilia patients with inhibitor. *Adv Ther* 2009; 26:68-88.
40. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1904-13.
41. Laguna P, Mital A. Single Higher Dose of Recombinant Activated Factor VII in the Treatment of Hemorrhages in Patients with Hemophilia Complicated by Inhibitors. *Adv Clin Exp Med* 2012, 21, 4, 519–524
42. Leissinger C, Becton D, Ewing N, Valentino L. Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 249-255
43. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1684-92
44. Mancuso ME, Graca L, Auerswald E, Santagostino E. Hemophilia care in children- benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia* 2009 ;15 (suppl 1) 8-14
45. Martínez-Murillo C, Quintana S, Ambriz R, Benitez H, Berges A, Collazo J, et al. An economic model of haemophilia in Mexico. *Haemophilia*. 2004 Jan;10(1):9-17
46. Mauser-Bunschoten EP, Den Uijl IE, Schutgens RE, Roosendaal G, Fischer K. Risk of inhibitor development in mild haemophilia A increases with age. *Haemophilia*. 2012;18(2):263-7
47. Mehta R, Parameswaran R, Shapiro AD. An overview of the history, clinical practice concerns, comparative studies and strategies to optimize therapy of bypassing agents. *Haemophilia*. 2006 Dec;12 Suppl 6:54-61
48. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia* 2006; 6:15–22.
49. Pérez Bianco R, Ozelo MC, Villaça PR, Solano MH, Jimenez Cruze G, Martinez Murillo C, et al. Diagnosis and treatment of congenital hemophilia with inhibitors a Latin American perspective. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(3):227-42
50. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Gomez-Cardero P, Alvarez- Roman M, Martin-Salces M and Rodriguez de la Rua A. Surgery in haemophilia patients with inhibitors, with special emphasis on orthopaedics: Madrid experience. *Haemophilia* 2010, 16, 84–88

51. Rodriguez-Merchan EC, Quintana M and Jimenez-Yuste V. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors as the last resort. *Haemophilia* 2008, 14 (Suppl. 6), 56–67
52. Rodriguez-Merchan EC, Rocino A. Literature review of surgery management in inhibitor patients. *Haemophilia* 2004; 10: 22-9.
53. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005 Aug;130(3):422-7
54. Shapiro AD. Single-dose recombinant activated factor VII for the treatment of joint bleeds in hemophilia patients with inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008;6(8):579-86
55. 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
56. Teitel J, Berntorp E, Dolan G, Fischer K, Gringeri A, Kessler C et al. A consensus statement on clinical trials of bypassing agent prophylaxis in inhibitor patients. *Haemophilia* 2011;17(3):516-21
57. Tellier Z, André MH, Polack B. Management of Haemophilia A-inhibitor patients : Clinical and Regulatory perspectives. *Clinic Rev All Immunol* 2009; 37:125-34.
58. 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.
59. Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol* 2013; 4(1): 59-72.
60. Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 $\mu\text{g kg}^{-1}$ dose rFVIIa vs. standard 90 $\mu\text{g kg}^{-1}$ dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in hemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia* 2008, 14: 287-94.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

	Secretaria
Srita. Luz María Manzanares Cruz	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
	Mensajero
Sr. Carlos Hernández Bautista	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. María Luisa Betancourt Falcó	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dr. Jaime Antonio Zaldívar Cervera	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico 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. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de Área de Innovación de Procesos
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. Adolfina Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador