

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

Introducción

El diagnóstico de hemofilia A o B parte de la sospecha clínica en el contexto de manifestaciones hemorrágicas espontáneas o desproporcionadas, fundamentalmente en varones jóvenes (13). En tal situación, será fundamental la realización de pruebas de laboratorio que parten de una valoración hematológica en el que se implica un hemograma completo y un perfil de coagulación, así como la cuantificación de los niveles de los factores de coagulación (14).

Existen dos metodologías de laboratorio comúnmente utilizadas para la valoración de factores de coagulación: el método coagulométrico y el método cromogénico (15). La evidencia actualmente no es clara respecto a la superioridad en términos de valor diagnóstico de una u otra metodología (16). En ese sentido, en la presente sección se valorará dichas metodologías en términos de desenlaces de interés para pruebas diagnósticas.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1.1	Pacientes con sospecha de hemofilia A o B	Método cromogénico / método coagulométrico (de una etapa)	<ul style="list-style-type: none"> • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Área bajo la curva • curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Adicionalmente, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

Se encontraron dos revisiones narrativas y diez estudios primarios, no obstante, estos estudios no evaluaron los desenlaces de interés para diagnóstico de déficit de factores. Por ese motivo, se decidió emitir ocho puntos de buena práctica clínica (BPC) al respecto.

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>El GEG considera importante delimitar los criterios de sospecha de hemofilia, para tal fin se consideró lo propuesto en el Consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) que describe que los criterios de sospecha clínica son:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Paciente de cualquier edad con hemorragias espontáneas o desproporcionadas al evento traumático; b. Presencia de hematomas o equimosis, hematuria; c. Antecedentes familiares por línea materna (primos, tíos, hermanos). Adicionalmente se debe considerar que un 30% de los enfermos no presentan antecedentes familiares conocidos, y que la hemartrosis es el evento más frecuente y representa el 65% a 80% de todas las hemorragias en el paciente hemofílico. Estos criterios no han variado para la fecha, a opinión del GEG. 	<p>En varones a cualquier edad, se sospechará de hemofilia en aquellos con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia y/o con hemorragias espontáneas o desproporcionadas, especialmente en caso de hemorragias articulares, hemorragias que no guardan relación con el grado del trauma (subdérmica, intracerebral), hematuria, y hemorragia por extracciones dentales o trauma dentario.</p>
<p>El GEG considera sobre la base de algunos reportes como el de Nair et al. (17) que una hemofilia femenina clásica solo presumible cuando una mujer portadora se casa con un hombre hemofílico, de los cuales hay pocos informes en la literatura. Se reporta, además que estos casos son frecuentes en contextos donde haya un alto índice de matrimonios consanguíneos y para su diagnóstico se considerará dicho antecedente, además del descarte de otras enfermedades de la coagulación.</p>	<p>En mujeres de cualquier edad, solo se sospecharía de hemofilia en poblaciones con un alto índice de matrimonios consanguíneos, o cuando se declare explícitamente el antecedente familiar de un padre hemofílico y una madre potencialmente portadora.</p>
<p>El GEG considera importante la necesidad de descartar otras enfermedades de la coagulación, u otros trastornos genéticos, antes de la sospecha diagnóstica de hemofilia. Para tal fin, se consideró lo propuesto en el Consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En varones y mujeres, la sospecha diagnóstica se formulará siempre que se haya descartado otras enfermedades de la coagulación con un cuadro clínico compatible. Se debe considerar, a la vez, los trastornos genéticos posiblemente asociados a la hemofilia.</p>
<p>El GEG consideró importante señalar los exámenes a solicitar ante la sospecha de hemofilia, para lo cual tomó en cuenta la Guía de Práctica Clínica de Hemofilia de Chile (18), donde se señala que los exámenes de laboratorio a</p>	<p>Ante la sospecha de hemofilia, se solicitará hemograma completo con plaquetas, lámina periférica, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Ante la presencia de TTPA prolongado, se</p>

<p>considerar ante la sospecha de la enfermedad son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), - Tiempo de Protrombina (TP), - Hemograma con recuento de plaquetas. - Si el TTPA es prolongado y el número de plaquetas es normal, realizar la prueba de mezcla con lotes de plasma normal (LPN). Si esta prueba corrige el TTPA, se plantea la sospecha de hemofilia. <p>Las intervenciones no recomendadas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Realizar tiempo de sangría - Estudios de imágenes antes de tratar al paciente - Trasladar pacientes sin haber sido estabilizados previamente - Uso de antifibrinolíticos en hematuria 	<p>sugiere realizar la prueba de mezcla con lotes de plasma normal (LPN).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recordar que un resultado de TTPA dentro del rango normal de referencia no permite descartar la presencia de hemofilia A o B leve, pues en algunos de estos casos el TTPA puede estar dentro del rango normal. También es posible que el TTPA este normal en caso de presencia de un inhibidor dependiente del tiempo.
<p>El GEG consideró como punto de corte para la confirmación de hemofilia a la cuantificación de los factores VIII y IX menor a 40%, teniendo en cuenta la GPC de Chile (18). Además de ello, algunos reportes mencionan que el rango normal de los factores es de 50% a 150%, por otra parte, la clasificación para individuos con nivel de factor entre 40% y 50% aún no está resuelta. En tal sentido se considera mantener el punto de corte del 40%. Asimismo, se establecen los intervalos del nivel del factor de coagulación para identificar la gravedad de la hemorragia acorde con la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. Según el nivel del factor de coagulación se puede identificar la gravedad de la hemorragia (Tabla N° 1).</p>
<p>El GEG considera que si bien, la evidencia es escasa respecto al valor diagnóstico de las metodologías para la cuantificación de factores, la Federación Mundial de Hemofilia (15) recomienda disponer tanto del método cromogénico como del método coagulométrico (de una etapa), principalmente para diagnosticar hemofilias de tipo A leves, en las cuales, el uso de los 2 métodos podría aclarar el diagnóstico.</p>	<p>Para la investigación de laboratorio de pacientes evaluados debido a la sospecha clínica de hemofilia A, el uso tanto del ensayo coagulométrico (de una etapa) de FVIII como del ensayo cromogénico de FVIII en el diagnóstico inicial, son adecuados siempre que estos estén disponibles.</p>
<p>El GEG considera que para el diagnóstico de hemofilia B es de utilidad el método coagulométrico (de una etapa), sobre la base de las recomendaciones de la Federación Mundial</p>	<p>Para la investigación de laboratorio de pacientes evaluados debido a la sospecha clínica de hemofilia B, usar el ensayo coagulométrico (de una etapa) de FIX como prueba para el diagnóstico inicial.</p>

de Hemofilia (15). En este contexto, el método cromogénico no ha sido validado.	
El GEG considera que es importante que toda prueba de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de hemofilia sea realizada por personal adecuadamente capacitado.	Las pruebas para el diagnóstico y seguimiento de la hemofilia deberían ser realizadas por personal con conocimientos y experiencia en pruebas de laboratorio de coagulación, utilizando equipos y reactivos validados para este propósito específico.

Tabla N° 1. Relación de la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación.

Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Severo	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de alteración hemostáticos identificables.
Moderado	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-<40% de lo normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco frecuentes.