

# Estudio Delphi del manejo del tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A grave en España

## Delphi consensus on managing prophylactic treatment in patients with severe hemophilia A in Spain

María T. Álvarez-Román<sup>1\*</sup>, Rubén Berrueto<sup>2</sup>, Saturnino Haya<sup>3</sup>, Ana Moretó<sup>4</sup>, Manuel R. López<sup>5</sup>,  
María Mareque<sup>6</sup>, Miguel Ángel Casado<sup>6</sup> y ConsensuHemos Working Group<sup>‡</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona; <sup>3</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; <sup>4</sup>Hospital Universitario Cruces, Bilbao; <sup>5</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo; <sup>6</sup>Pharmacoeconomics and Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, Spain

<sup>‡</sup>ConsensuHemos working group (in alphabetical order by the authors' last names)

José María Bastida, Hospital Universitario de Salamanca; Ángel Bernardo, Hospital Universitario Central de Asturias; Ana Rosa Cid, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Jorge Cuesta, Complejo Hospitalario Toledo; María Carmen de Cos, Hospital Universitario Puerta del Mar; Laura Entrena, Hospital Virgen de las Nieves; María Dolores Falcón, C.H.U. Insular-Materno Infantil de Canarias; Nuria Fernández, Hospital Universitario Miguel Servet; Covadonga García, Hospital Universitario de Burgos; Belén González-Mesones, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; José Guinea, Hospital Universitario Araba; Sonia Herrero, Hospital Universitario de Guadalajara; Francisco López, Hospital Regional Universitario de Málaga; Ana Marco, Hospital General Universitario de Alicante; María Paz Martínez, Complejo Asistencial de Ávila; Montserrat Mesegué, Hospital Sant Joan de Déu; María del Mar Nieto, Complejo Hospitalario de Jaén; María del Rocío Pérez, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; Gustavo Iván Robayo, Hospital Universitari Vall d'Hebrón; Cristina Sierra, Hospital Universitario Cruces; María Inmaculada Soto, Hospital Universitario Central de Asturias; Noelia Vilalta, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar, mediante el método Delphi, el tratamiento profiláctico, el control de sangrados y cirugía con FVIII de vida estándar (SHL), FVIII de vida media extendida (EHL) y emicizumab en pacientes con hemofilia A (HA) grave en España. **Métodos:** Un Comité Científico validó un 1er cuestionario y se envió a 85 hematólogos. Se determinó "consenso" o "consenso intermedio" cuando  $\geq 80\%$  o  $\geq 70\%$  de los expertos seleccionaron la misma respuesta. Se envió un segundo cuestionario y se llevó a cabo un proceso de deliberación con el Comité Científico. **Resultados:** En la 1ª y 2ª ronda participaron 27 y 24 expertos, respectivamente. Se alcanzó "consenso" en 107, "consenso intermedio" en 15 y "no consenso" en 14 de las preguntas. En profilaxis, el 93% utilizan el FVIII recombinante. Se acordó 20-50 y 20-40 UI/kg, 3 veces/semana para pediátricos y adultos con SHL rFVIII, respectivamente; y 25-65 UI/kg cada 3-5 días para pacientes con EHL FVIII. Las hemorragias moderadas/graves se tratan de forma intensiva con administraciones cada 12 h. Existe consenso sobre las pautas de administración para cirugía mayor. En profilaxis con emicizumab, no se alcanzó consenso sobre la monitorización. **Conclusiones:** Existe un gran consenso en el manejo de los pacientes con HA en España.

**Palabras clave:** Método Delphi. Hemofilia A. España. Profilaxis. Control de sangrados. Cirugía.

### \*Correspondencia:

María T. Álvarez-Román  
E-mail: talvarezroman@gmail.com

Fecha de recepción: 14-01-2022

Fecha de aceptación: 07-03-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.M23000007

Disponible en internet: 13-07-2023

Sangre. 2023;42(1):12-29

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abstract

**Objective:** To evaluate, using the Delphi method, the management of prophylactic treatment, bleeding control, and surgery with standard-life (SHL) factor VIII (FVIII), extended-half-life (EHL) FVIII, and emicizumab in patients with severe hemophilia A (HA) in Spain. **Methods:** A 1<sup>st</sup> questionnaire was validated by a Scientific Committee and sent to 85 hematologists. "Consensus" or "intermediate consensus" was determined when  $\geq 80\%$  or  $\geq 70\%$  of the experts selected the same answer. A 1<sup>nd</sup> questionnaire was sent to the experts of the 1<sup>st</sup> round, and a discussion process with the scientific committee was started. **Results:** In both the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> rounds 27 and 24 experts participated, respectively. "Consensus" was reached on 107 items, "intermediate consensus" on 15, and "no consensus" on 14. In prophylactic treatment, 93% of the experts use recombinant FVIII. A guideline of 20-50 and 20-40 IU/kg 3 times/week was agreed for pediatric and adults treated with SHL recombinant FVIII, respectively and 25-65 IU/kg every 3-5 days for patients on EHL FVIII. Moderate/severe bleeding is treated similarly and intensively with administrations every 12 h. There is consensus on management regimens regarding major surgery. In emicizumab prophylaxis, consensus was not reached regarding monitoring. **Conclusions:** There is a great consensus in the management of patients with HA in Spain.

**Keywords:** Delphi method. Hemophilia A. Spain. Prophylactic treatment. Bleeding control. Surgery.

## Introducción

La hemofilia A (HA) es un trastorno hemorrágico hereditario provocado por un déficit del factor de coagulación VIII (FVIII). La HA representa entre el 80 y el 85% de los casos de hemofilia y tiene una incidencia de 1/5.000 nacimientos<sup>1,2</sup>.

La HA se caracteriza, principalmente, por la presencia de hemorragias en las articulaciones (hemartrosis) y hemorragias musculares<sup>1,3</sup>. Los episodios hemorrágicos están asociados a los niveles de plasma del factor deficitario y son más significativos y habituales en pacientes con formas graves de la enfermedad (< 1% de la actividad de coagulación sanguínea del FVIII). En sus formas graves, el 32.8% de los pacientes con HA en España<sup>4</sup>, las hemorragias espontáneas y recurrentes provocan artropatía hemofílica<sup>5,6</sup> que influye, enormemente, en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes<sup>7,8</sup>. Además, ciertos episodios graves tales como las hemorragias gastrointestinales o del sistema nervioso central pueden llegar a ser amenazantes para la vida<sup>9-11</sup>.

Las dianas del manejo de pacientes con HA son la prevención precoz y el tratamiento de los episodios hemorrágicos para la evitación de daños articulares<sup>1,3</sup>. El tratamiento se basa en proporcionar el factor faltante mediante terapia de sustitución a través de la inyección intravenosas de concentrados del FVIII en dosis apropiadas. Esto depende de la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad y la localización y gravedad del episodio hemorrágico<sup>1,3</sup>. La terapia de sustitución con productos del FVIII derivado de plasma y factor FVIII recombinante de vida media estándar (SHL) es, desde hace tiempo, el principal método para la prevención y tratamiento de los episodios hemorrágicos. Se

cuenta, desde hace poco, con productos con FVIII recombinante (rFVIII) de vida media extendida (EHL) para aumentar la protección y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con HA ofreciendo niveles de plasma más altos a través de un aclaramiento plasmático más lento<sup>12</sup>.

Los concentrados del FVIII se pueden administrar a demanda tras un episodio hemorrágico para controlar y detener la hemorragia o, periódicamente, para prevenir la ocurrencia de hemorragias espontáneas manteniendo una actividad plasmática del FVIII suficiente (tratamiento profiláctico)<sup>1,3,13</sup>.

En la actualidad, el tratamiento recomendado para poblaciones pediátricas y adultas con HA grave es la terapia de sustitución profiláctica del factor en cuestión<sup>1,14-16</sup>. Comparado con otros tratamientos a demanda, este régimen ha demostrado ser capaz de reducir, significativamente, el número de episodios hemorrágicos<sup>17,19</sup>, reduciendo el desarrollo de artropatía, las hospitalizaciones, el absentismo laboral y mejorando la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes<sup>19</sup>. No obstante, como algunos pacientes pueden sufrir hemorragias, en lugar de tratamiento profiláctico, está altamente recomendado emplear un abordaje individualizado que tenga en cuenta no solo los niveles plasmáticos del FVIII sino también elementos como el fenotipo hemorrágico, el estilo de vida, el estado de las articulaciones, el nivel de actividad física del paciente y la adherencia al tratamiento<sup>20</sup>.

Durante los últimos años, han ido apareciendo nuevos tratamientos para pacientes con HA. Algunos de estos tratamientos incluyen concentrados del rFVIII EHL (tales como el emicizumab).

Ante la falta de datos del mundo real sobre el manejo de pacientes que serían aptos para recibir estos nuevos tratamientos en España, el objetivo del presente estudio es evaluar la implementación de estos tratamientos y su manejo en la vida real empleando, para ello, el método Delphi para abordar todos los escenarios posibles: régimen profiláctico, manejo de episodios hemorrágicos y abordajes quirúrgicos.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño del estudio***

Se llevó a cabo un estudio cualitativo empleando el método Delphi modificado, una técnica para la toma de decisiones que evita las interacciones cara a cara basadas en las opiniones anónimas de un panel de expertos que responden a varias rondas de un cuestionario online. Responder al cuestionario en rondas múltiples permite a los expertos reconsiderar y ajustar sus posturas, lo cual facilita una respuesta consensuada a la cuestión a debate<sup>21-23</sup>.

El estudio se realizó en 4 fases: a) establecimiento del comité científico responsable de la selección y validación de los ítems incluidos en el cuestionario; b) selección de un panel de hematólogos especializados en HA; c) envío de un cuestionario online a completar en 2 rondas con procesamiento intermedio y comparación de resultados con los expertos y d) compilación y análisis de los resultados finales. Se llevó a cabo una reunión final para debatir las conclusiones alcanzadas con el comité científico.

### ***Selección del panel de expertos y del comité científico***

Se creó un comité científico formado por 5 hematólogos sumamente experimentados en el manejo de la hemofilia tanto en poblaciones adultas como pediátricas. Este comité fue el responsable de seleccionar y validar los ítems a incluir en el cuestionario y revisar y acordar los resultados obtenidos mediante el método Delphi. Después, se seleccionó a un panel de expertos especializados en el manejo de la HA. Se invitó a 85 hematólogos de todo el país a participar. Veintisiete de estos 85 participaron en la primera ronda y 24 pasaron a la segunda ronda del proyecto. Atendiendo a la distribución geográfica de los expertos participantes, 12 comunidades autónomas se vieron representadas: Andalucía (Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital Regional Universitario de Málaga, Hospital

Universitario Puerta del Mar, Hospital Virgen de las Nieves), Aragón (Hospital Universitario Miguel Servet), Asturias (Hospital Universitario Central de Asturias), Islas Canarias (C.H.U. Insular-Materno Infantil de Canarias), Cantabria (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla), Castilla-La Mancha (Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Universitario de Guadalajara), Castilla-León (Complejo Asistencial de Ávila, Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario de Salamanca), Cataluña (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Vall d'Hebrón), Comunidad de Madrid (Hospital Universitario La Paz), Comunidad Valenciana (Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Universitario y Politécnico La Fe), Galicia (Hospital Álvaro Cunqueiro) y País Vasco (Hospital Universitario Araba, Hospital Universitario Cruces). En el estudio participó un total de 22 hospitales españoles, 2 de los cuales son centros de referencia en el manejo de trastornos hemorrágicos congénitos.

### ***Desarrollo del cuestionario***

Se llevó a cabo una revisión integral de la literatura médica existente con el apoyo de 2 consultores externos y se diseñó 1 algoritmo para pacientes con HA grave sin inhibidores a tratamiento profiláctico (figura 1). Tanto el algoritmo de tratamiento como los ítems incluidos en el cuestionario de la 1ª ronda fueron revisados y validados por los miembros del comité científico.

Se preparó un primer borrador del cuestionario que fue revisado por el comité científico. Las propuestas hechas por el comité fueron revisadas por asesores externos y sintetizadas para alcanzar, por unanimidad, una versión conjunta que resultase satisfactoria.

Finalmente, el cuestionario de 1ª ronda incluyó 136 ítems asociados al tratamiento profiláctico, al manejo de los episodios hemorrágicos y de los abordajes quirúrgicos empleados en pacientes con HA grave. Fue obligatorio que todos los panelistas evaluaran cada uno de los ítems en cuestión. Las preguntas incluidas en el cuestionario se agruparon en torno a las siguientes categorías: pacientes pediátricos a tratamiento con FVIII SHL, pacientes pediátricos a tratamiento con FVIII EHL, pacientes adultos a tratamiento con FVIII SHL, pacientes adultos a tratamiento con FVIII EHL y pacientes a tratamiento con emicizumab.

Cada pregunta tenía varias opciones predeterminadas a elegir y 1 respuesta abierta alternativa. Solo se permitió dar 1 sola respuesta por pregunta. Fue obligatorio

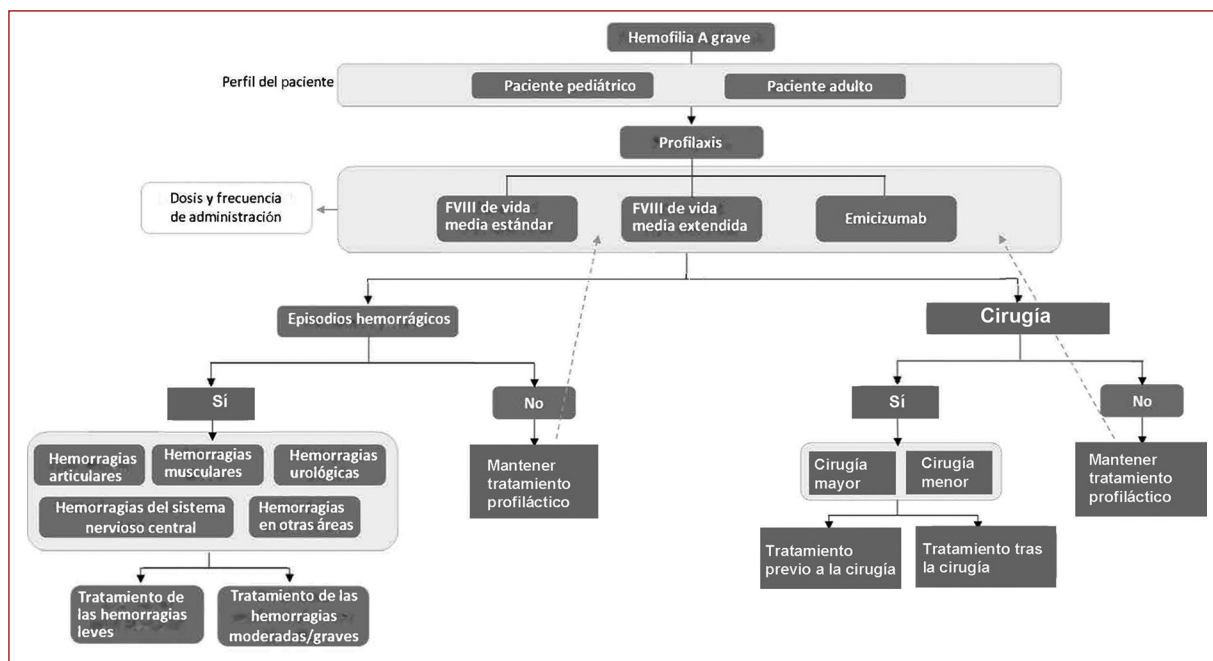


**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A.

responder a todas las preguntas para conocer la opinión de todos los panelistas.

El cuestionario de la 1ª ronda estuvo disponible entre junio y octubre de 2019. Tras analizar los resultados obtenidos en la 1ª ronda, se envió un 2º cuestionario online entre noviembre de 2019 y enero de 2020 solo a los 27 expertos que participaron en la 1ª ronda. La 2ª ronda solo incluyó preguntas sobre las que no se alcanzó el consenso en la 1ª ronda.

El análisis de todo el proceso y de los datos obtenidos lo realizó el comité científico junto a 2 consultores externos.

### **Análisis de datos**

Tanto el campo de trabajo como la recopilación de datos se llevó a cabo en 2 rondas durante las cuales se contactó con los expertos. Se envió sendos recordatorios en cada una de las rondas para aumentar la tasa de respuesta. Las rondas de consenso se realizaron a través de un cuestionario online diseñado en *Google Forms* que pudiese rellenarse fácilmente.

A la finalización de la 1ª ronda, se evaluó el índice de consenso para cada ítem. Se alcanzó el “consenso” cuando > 80% de los expertos seleccionaron la misma respuesta, el “consenso moderado” cuando > 70% de los panelistas dieron la misma respuesta y la “ausencia de consenso” cuando < 70% de los panelistas dieron

la misma respuesta. Las preguntas sobre las que no se alcanzó el consenso se volvieron a analizar con el comité científico, eliminando respuestas donde la respuesta fuera  $n = 1$  o agrupándolas para ver si algún ítem había alcanzado el consenso.

En la 2ª ronda, los panelistas volvieron a evaluar sus respuestas teniendo en cuenta los resultados globales obtenidos en la 1ª ronda.

Los resultados se analizaron según los criterios antedichos obteniéndose los resultados finales. Se mantuvo una reunión con el comité científico para revisar el consenso y debatir sobre el significado clínico de las conclusiones alcanzadas.

La **figura 2** muestra las distintas fases del método Delphi.

### **Resultados**

Tras la 1ª ronda, el panel de expertos alcanzó el consenso en 73 (54%) de los 136 ítems evaluados. No se logró el consenso en 63 ítems (46%). En la 2ª ronda, el consenso se logró en 49 (78%) de los restantes 63 ítems (34 ítems lograron el consenso y 15 un consenso moderado). En líneas generales, se alcanzó el consenso en 107 ítems (79%), un consenso moderado en 15 ítems (11%) y ningún consenso en 14 cuestiones (10%).

Los resultados del método Delphi tras las 2 rondas se muestran en las **tablas 1-4**.

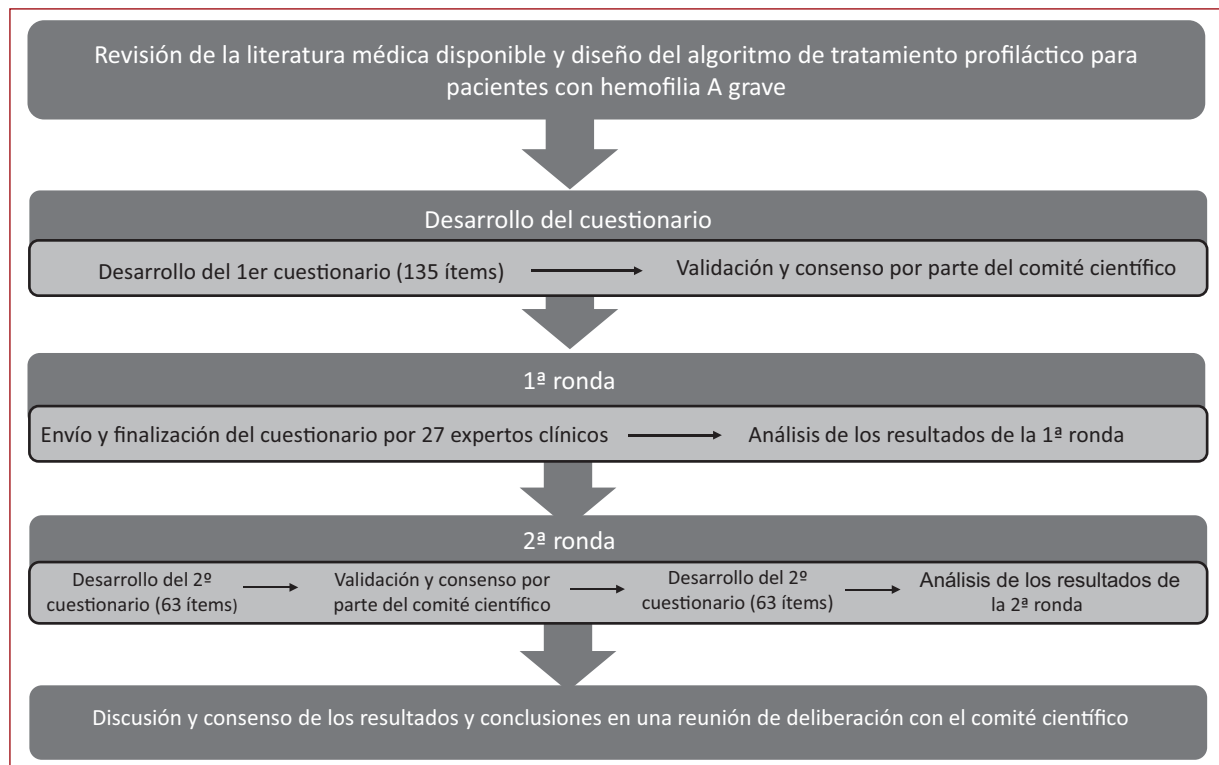


**Figura 2.** Proceso del método Delphi y diseño del algoritmo.

**Tabla 1.** Resultados del tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A grave

|                                                                          | Respuesta                   | Acuerdo | Resultados                    | Comentarios                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Tratamiento profiláctico</b>                                          |                             |         |                               |                                                     |
| <b>¿Qué tipo de FVIII SHL administraría? ¿plasmático o recombinante?</b> |                             |         |                               |                                                     |
| FVIII a pacientes pediátricos (n = 27)                                   | FVIII SHL recombinante      | 92,6%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| FVIII a pacientes adultos (n = 27)                                       | FVIII SHL recombinante      | 92,6%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                        |                             |         |                               |                                                     |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)              | 20-50 UI/kg, 3 veces/semana | 91,7%   | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)              | 25-65 UI/kg, cada 3-5 días  | 70,8%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                   |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                  | 20-40 UI/kg, 3 veces/semana | 87,5%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                  | 25-65 UI/kg, cada 3-5 días  | 81,5%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |

FVIII: factor VIII; rFVIII SHL: FVIII recombinante de vida media estándar; rFVIII EHL: FVIII recombinante de vida media extendida.

### Tratamiento profiláctico

El 93% de los expertos consultados utilizaron el FVIII SHL recombinante para profilaxis en pacientes

pediátricos (edad < 12 años) y adultos (edad ≥ 12 años) con HA grave (tabla 1). En lo referente al régimen de administración, se acordó emplear, en pacientes

**Tabla 2.** Resultados del control de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave

|                                                                                                          | Respuesta                  | Acuerdo | Resultados                    | Comentarios                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Hemorragia moderada/grave</b>                                                                         |                            |         |                               |                                                     |
| <b>Ante la presencia de hemorragias moderadas/graves, ¿administraría una inyección en bolo continua?</b> |                            |         |                               |                                                     |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                                              | Inyección en bolo          | 70,8%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                   |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                                              | Inyección en bolo          | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                                                  | Inyección en bolo          | 92,6%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                                                  | Inyección en bolo          | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| <b>Hemorragia articular leve</b>                                                                         |                            |         |                               |                                                     |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                                                        |                            |         |                               |                                                     |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 25)                                              | 20-50 UI/kg, 1 única dosis | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 25)                                              | 20-50 UI/kg, 1 única dosis | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                                                  | Sin consenso               |         |                               |                                                     |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                                                  | 20-50 UI/kg, 1 única dosis | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso |
| <b>Hemorragia articular moderada/grave</b>                                                               |                            |         |                               |                                                     |
| <b>Si las circunstancias lo permiten ¿consideraría realizar una artrocentesis evacuadora?</b>            |                            |         |                               |                                                     |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                                              | Sí                         | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                   |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                                              | Sí                         | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                   |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                                                  | Sí                         | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                   |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                                                  | Sí                         | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                   |
| <b>¿Administraría una dosis de carga de 40-50 UI/kg?</b>                                                 |                            |         |                               |                                                     |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                                              | Sí                         | 81,5%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                                              | Sí                         | 85,2%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                                                  | Sí                         | 88,9%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                                                  | Sí                         | 88,9%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                   |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente entre el primer y el segundo día?</b>                       |                            |         |                               |                                                     |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                                              | 20-50 UI/kg, cada 8-12 h   | 85,2%   | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso |

(Continúa)

**Tabla 2.** Resultados del control de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave (*continuación*)

|                                                                           | Respuesta                         | Acuerdo | Resultados           | Comentarios                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------|----------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Hemorragia articular moderada/grave</b>                                |                                   |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 26)               | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h         | 88,5%   | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                   | 20-35 UI/kg, cada 8-12 h          | 87,5%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 25)                   | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h         | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente a partir del tercer día?</b> |                                   |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)               | 20-50 UI/kg, cada 24 h, 3-5 días  | 100,0%  | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)               | 20-50 UI/kg, cada 24 h, 3-5 días  | 91,7%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                   | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 5 días | 87,5%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 23)                   | 20-35 UI/kg, cada 24 h, 3-5 días  | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| <b>Hemorragia muscular leve</b>                                           |                                   |         |                      |                                                              |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                         |                                   |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 26)               | 20-40 UI/kg, 1-3 días             | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)               | 20-40 UI/kg, 1-3 días             | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 26)                   | 20-40 UI/kg, 1-3 días             | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 26)                   | 20-40 UI/kg, 1-3 días             | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| <b>Hemorragia muscular moderada/grave</b>                                 |                                   |         |                      |                                                              |
| <b>¿Le administraría una dosis de carga de 40-50 UI/kg?</b>               |                                   |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)               | Sí                                | 85,2%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)               | Sí                                | 85,2%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                   | Sí                                | 92,6%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                   | Sí                                | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |

(Continúa)

**Tabla 2.** Resultados del control de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave (*continuación*)

|                                                                                   | Respuesta                            | Acuerdo | Resultados                    | Comentarios                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Hemorragia muscular moderada/grave</b>                                         |                                      |         |                               |                                                              |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente entre el primer y el tercer día?</b> |                                      |         |                               |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                       | 20-50 UI/kg, cada 8-12 h             | 92,6%   | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 26)                       | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h            | 88,5%   | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 25)                           | 20-35 UI/kg, cada 8-12 h             | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 26)                           | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h            | 84,6%   | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente a partir del cuarto día?</b>         |                                      |         |                               |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                       | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 83,3%   | Consenso en 2ª ronda          | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                       | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 87,5%   | Consenso en 2ª ronda          | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                           | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda          | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                           | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 91,6%   | Consenso en 2ª ronda          | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| <b>Hemorragia urológica leve</b>                                                  |                                      |         |                               |                                                              |
| <b>¿Trataría al paciente con FVIII?</b>                                           |                                      |         |                               |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                       | No                                   | 75,0%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                       | No                                   | 83,3%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                           | No                                   | 79,2%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                           | No                                   | 79,2%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |
| <b>¿Le administraría al paciente un régimen de corticosteroides?</b>              |                                      |         |                               |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 23)                       | No                                   | 73,9%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 23)                       | No                                   | 73,9%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 23)                           | No                                   | 73,9%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 23)                           | No                                   | 73,9%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |

(Continúa)

**Tabla 2.** Resultados del control de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave (continuación)

|                                                                                     | Respuesta                          | Acuerdo | Resultados           | Comentarios                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Hemorragia urológica moderada/grave</b>                                          |                                    |         |                      |                                                                 |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                                   |                                    |         |                      |                                                                 |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                         | Sin consenso                       |         |                      |                                                                 |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                         | 15-40 UI/kg, cada 24 h, 3-5 días   | 83,3%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso             |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 23)                             | Sin consenso                       |         |                      |                                                                 |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 23)                             | Sin consenso                       |         |                      |                                                                 |
| <b>Hemorragia del sistema nervioso central moderada/grave</b>                       |                                    |         |                      |                                                                 |
| <b>¿Le administraría una dosis de carga de 50-70 UI/kg?</b>                         |                                    |         |                      |                                                                 |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                         | Sí                                 | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | -                                                               |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                         | Sí                                 | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | -                                                               |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                             | Sí                                 | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | -                                                               |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                             | 40-70 UI/kg                        | 100,0%  | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda    |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente entre el primer y el séptimo días?</b> |                                    |         |                      |                                                                 |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                         | 20-50 UI/kg, cada 8-12 h           | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso             |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                         | 20-50 UI/kg, cada 8-12 h           | 83,3%   | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso             |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 25)                             | 20-35 UI/kg, cada 8-12 h           | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso             |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                             | 20-35 UI/kg, cada 8-12 h           | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso             |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente a partir del séptimo día?</b>          |                                    |         |                      |                                                                 |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                         | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 14 días | 87,5%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda    |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                         | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 14 días | 91,6%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para ser re-preguntadas en 2ª ronda |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                             | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 14 días | 91,6%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda    |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                             | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 14 días | 83,3%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda    |

(Continúa)

**Tabla 2.** Resultados del control de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave (*continuación*)

|                                                                                | Respuesta                            | Acuerdo | Resultados           | Comentarios                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------|----------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Hemorragia leve en otras áreas</b>                                          |                                      |         |                      |                                                              |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                              |                                      |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                    | 20-40 UI/kg, 1 única dosis           | 96,3%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                    | 20-40 UI/kg, 1 única dosis           | 96,3%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                        | 20-40 UI/kg, 1 única dosis           | 96,3%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                        | 20-40 UI/kg, 1 única dosis           | 96,3%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| <b>Hemorragia moderada/grave en otras áreas</b>                                |                                      |         |                      |                                                              |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 40-50 UI/kg?</b>        |                                      |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                    | Sí                                   | 88,9%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                    | Sí                                   | 88,9%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                        | Sí                                   | 92,6%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                        | Sí                                   | 96,3%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente entre el primer y tercer día?</b> |                                      |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 26)                    | 20-50 UI/kg, cada 8-12 h             | 80,8%   | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 25)                    | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h            | 88,0%   | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 25)                        | 20-50 UI/kg, cada 8-12 h             | 88,0%   | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 26)                        | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h            | 84,6%   | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente a partir del cuarto día?</b>      |                                      |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                    | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 83,3%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                    | Sin consenso                         |         |                      |                                                              |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                        | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 87,5%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                        | 20-35 UI/kg, cada 24 h, 7-10 días    | 91,7%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |

FVIII: factor VIII; rFVIII SHL: FVIII recombinante de vida media estándar; rFVIII EHL: FVIII recombinante de vida media extendida.

**Tabla 3.** Resultados de tratamiento de la hemofilia A grave en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas

|                                                                                    | Respuesta                            | Acuerdo | Resultados           | Comentarios                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------|----------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Cirugía mayor</b>                                                               |                                      |         |                      |                                                              |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 40-50 UI/kg?</b>            |                                      |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                        | Sí                                   | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                        | Sí                                   | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                            | Sí                                   | 96,3%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                            | Sí                                   | 96,3%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente entre el primer y el tercer día?</b>  |                                      |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 25)                        | 20-50 UI/kg, cada 8-12 h             | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 25)                        | 20-50 UI/kg, cada 8-12 h             | 91,7%   | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                            | 20-35 UI/kg, cada 8-12 h             | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 25)                            | 20-35 UI/kg, cada 8-12 h             | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente a partir del cuarto día?</b>          |                                      |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                        | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                        | 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 91,7%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                            | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                            | 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| <b>Cirugía menor</b>                                                               |                                      |         |                      |                                                              |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 30-40 UI/kg?</b>            |                                      |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                        | Sí                                   | 85,2%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 25)                        | Sí                                   | 80,0%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 27)                            | Sí                                   | 88,9%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 27)                            | Sí                                   | 81,5%   | Consenso en 1ª ronda | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente entre el primer y el segundo día?</b> |                                      |         |                      |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 26)                        | 20-30 UI/kg, cada 12-24 h            | 88,5%   | Consenso en 1ª ronda | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |

(Continúa)

**Tabla 3.** Resultados de tratamiento de la hemofilia A grave en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas (continuación)

|                                                                           | Respuesta                           | Acuerdo | Resultados                    | Comentarios                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Cirugía menor</b>                                                      |                                     |         |                               |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 26)               | 20-30 UI/kg, cada 12-24 h           | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 26)                   | 20-40 UI/kg, cada 12-24 h           | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 25)                   | 20-40 UI/kg, cada 12-24 h           | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | Las respuestas se agruparon para lograr el consenso          |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente a partir del tercer día?</b> |                                     |         |                               |                                                              |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)               | 20-30 UI/kg, cada 12-24 h, 3-5 días | 75,0%   | Consenso moderado en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| Pacientes pediátricos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)               | Sin consenso                        |         |                               |                                                              |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII SHL (n = 24)                   | Sin consenso                        |         |                               |                                                              |
| Pacientes adultos a tratamiento con rFVIII EHL (n = 24)                   | Sin consenso                        |         |                               |                                                              |

FVIII: factor VIII; rFVIII SHL: FVIII recombinante de vida media estándar; rFVIII EHL: FVIII recombinante de vida media extendida

pediátricos y adultos tratados de rFVIII SHL, dosis de 20-50 unidades internacionales (UI)/kg 3 veces/semana y 20-40 UI/kg 3 veces/semana, respectivamente. En pacientes tratados con rFVIII EHL, se estableció un régimen de 25-65 UI/kg cada 3-5 días para pacientes pediátricos y adultos (tabla 1).

### Episodios hemorrágicos

Las respuestas a la pregunta sobre el tratamiento de los episodios hemorrágicos se muestran en la tabla 2. En líneas generales, la tasa de consenso fue alta en lo referente a los abordajes de tratamiento para controlar los episodios hemorrágicos. En lo que se refiere a los episodios hemorrágicos menores, los expertos no establecieron diferentes regímenes de administración según el grupo de edad o el tipo de FVIII empleado. No obstante, sí se pusieron de acuerdo en usar 1 única dosis de 20-50 UI/kg, para controlar las hemorragias menores en articulaciones, un régimen de 20-40 UI/kg durante 1-3 días para controlar las hemorragias musculares leves, 1 única dosis de 20-40 UI/kg para los episodios de hemorragias leves descritos en otras áreas (epistaxis, hematomas subcutáneos no complicados, pequeños cortes, etc.) y evitar el tratamiento con FVIII o regímenes corticosteroides para el manejo

de las hemorragias urológicas leves (consenso moderado) (tabla 2). Por otro lado, se acordó que sería aconsejable administrar una inyección en bolo de rFVIII SHL (con un acuerdo del 70,8-92,6%) o rFVIII EHL (acuerdo del 100%) para controlar un episodio hemorrágico entre moderado o grave. De hecho, se observó una tendencia a tratarlos de manera intensiva (dosis cada 12 h) hasta resolver la hemorragia (3-5 días para las hemorragias articulares y 7-10 días para las musculares, 14 días para las hemorragias del sistema nervioso central y 7-10 días para las hemorragias descritas en otras zonas) salvo las hemorragias urológicas. En este caso, no se logró el consenso. Para tratar episodios hemorrágicos moderados o graves, se recomendó usar una dosis un poco más alta en pacientes pediátricos (20-50 UI/kg) que en adultos (20-35 UI/kg) y un intervalo de administración más largo en los pacientes pediátricos tratados con rFVIII EHL (cada 8-12 h para rFVIII SHL y cada 12-24 h para rFVIII EHL) (tabla 2).

### Intervenciones quirúrgicas

En materia de prevención y control de los episodios hemorrágicos durante las intervenciones quirúrgicas, se observó un amplio consenso en torno a los regímenes de tratamiento en lo referente a las cirugías mayores.

**Tabla 4.** Resultados del tratamiento profiláctico con emicizumab en pacientes con hemofilia A grave

|                                                                             | Respuesta                          | Acuerdo | Resultados                    | Comentarios                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Tratamiento profiláctico</b>                                             |                                    |         |                               |                                                              |
| <b>¿Recomendaría vigilancia?</b>                                            |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 23)                                     | Sin consenso                       |         |                               |                                                              |
| <b>Hemorragia articular leve</b>                                            |                                    |         |                               |                                                              |
| <b>¿Trataría al paciente con FVIII?</b>                                     |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                     | Sí                                 | 91,7%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                           |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 23)                                     | Sin consenso                       |         |                               |                                                              |
| <b>Hemorragia articular moderada/grave</b>                                  |                                    |         |                               |                                                              |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 35-50 UI/kg?</b>     |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                     | Sí                                 | 91,7%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                           |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                     | 15-25 UI/kg, cada 24 h, > 5 días   | 91,6%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                            |
| <b>Hemorragia muscular leve</b>                                             |                                    |         |                               |                                                              |
| <b>¿Trataría al paciente con FVIII?</b>                                     |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                     | Sí                                 | 75,0%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                           |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                     | < 20 UI/kg, cada 12-24 h, 3-5 días | 70,8%   | Consenso moderado en 2ª ronda | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| <b>Hemorragia moderada/grave</b>                                            |                                    |         |                               |                                                              |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 35-50 UI/kg?</b>     |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                     | Sí                                 | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                           |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                     | 15-25 UI/kg, cada 24 h, 3-5 días   | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda          | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| <b>Hemorragia urológica leve</b>                                            |                                    |         |                               |                                                              |
| <b>¿Trataría al paciente, inicialmente, con FVIII?</b>                      |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                     | No                                 | 87,5%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                            |
| <b>¿Le administraría al paciente un régimen a base de corticosteroides?</b> |                                    |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 23)                                     | No                                 | 73,9%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |

(Continúa)

**Tabla 4.** Resultados del tratamiento profiláctico con emicizumab en pacientes con hemofilia A grave (*continuación*)

|                                                                                                  | Respuesta                           | Acuerdo | Resultados                    | Comentarios                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Hemorragia urológica moderada/grave</b>                                                       |                                     |         |                               |                                                              |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 35-50 UI/kg?</b>                          |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                                          | Sí                                  | 87,5%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                                                |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 11)                                                          | 15-25 UI/kg, cada 24 h, 3-5 días    | 81,8%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                            |
| <b>Hemorragia del sistema nervioso central moderada/grave</b>                                    |                                     |         |                               |                                                              |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 35-50 UI/kg?</b>                          |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 16)                                                          | Sí                                  | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                                                |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                                          | Sin consenso                        |         |                               |                                                              |
| <b>Hemorragia leve en otras áreas</b>                                                            |                                     |         |                               |                                                              |
| <b>¿Le administraría, inicialmente, al paciente FVIII?</b>                                       |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                                          | No                                  | 75,0%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                                                |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 4)                                                           | < 20 UI/kg, 1 única dosis           | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | -                                                            |
| <b>Hemorragia moderada/grave en otras áreas</b>                                                  |                                     |         |                               |                                                              |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 35-50 UI/kg?</b>                          |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                                          | Sí                                  | 95,8%   | Consenso en 2ª ronda          | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                                                |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                                          | 15-25 UI/kg, cada 12-24 h, 3-5 días | 91,7%   | Consenso en 2ª ronda          | Las respuestas se agruparon para reconsiderarlas en 2ª ronda |
| <b>Cirugía mayor</b>                                                                             |                                     |         |                               |                                                              |
| <b>Durante la fase perioperatoria, ¿le administraría al paciente FVIII?</b>                      |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 20)                                                          | Sí                                  | 90,0%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                            |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 35-50 UI/kg?</b>                          |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 16)                                                          | Sí                                  | 87,5%   | Consenso en 1ª ronda          | -                                                            |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                                                |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 22)                                                          | Sin consenso                        |         |                               |                                                              |
| <b>Cirugía menor</b>                                                                             |                                     |         |                               |                                                              |
| <b>Durante la fase perioperatoria, ¿le administraría al paciente FVIII o antifibrinolíticos?</b> |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                                          | Sin consenso                        |         |                               |                                                              |
| <b>¿Le administraría al paciente una dosis de carga de 25-35 UI/kg?</b>                          |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 24)                                                          | Sin consenso                        |         |                               |                                                              |
| <b>¿Qué régimen le administraría al paciente?</b>                                                |                                     |         |                               |                                                              |
| Paciente adulto con emicizumab (n = 5)                                                           | < 20 UI/kg, cada 24 h, 1-3 días     | 100,0%  | Consenso en 1ª ronda          | -                                                            |

(Continúa)

**Tabla 4.** Resultados del tratamiento profiláctico con emicizumab en pacientes con hemofilia A grave (*continuación*)

|                                                                                                                   | Respuesta | Acuerdo | Resultados                    | Comentarios |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|-------------------------------|-------------|
| <b>Paciente pediátrico</b>                                                                                        |           |         |                               |             |
| <b>¿Consideraría la posibilidad de administrar, también, el régimen de tratamiento a la población pediátrica?</b> |           |         |                               |             |
| Paciente pediátrico con emicizumab (n = 24)                                                                       | Sí        | 70.8%   | Consenso moderado en 2ª ronda | -           |

FVIII: factor VIII.

En la fase perioperatoria, con independencia del tipo de FVIII empleado (SHL o EHL), se alcanzó el consenso en torno a la administración de una dosis de carga de 40-50 UI/kg tanto a los pacientes pediátricos como adultos. No se observaron diferencias entre la administración de rFVIII SHL o rFVIII EHL tras la cirugía (en pacientes pediátricos se recomendó la administración de 20-50 UI/kg cada 8-12 horas desde el 1<sup>er</sup> al 3<sup>er</sup> día y 20-50 UI/kg cada 12-24 horas a partir del 4<sup>o</sup> día. Sin embargo, en pacientes adultos se recomendó administrar 20-35 UI/kg cada 8-12 h desde el 1<sup>er</sup> al 3<sup>er</sup> día y 20-35 UI/kg cada 12-24 h a partir del 4<sup>o</sup> día (tabla 3).

En lo referente a las cirugías menores, no se observaron diferencias en el calendario de administración en función del tipo de FVIII administrado. Sí hubo, no obstante, consenso en torno a la administración de una dosis de carga de 30-40 UI/kg para los 2 grupos de edad seguido de 20-30 UI/kg o 20-40 UI/kg cada 12-24 h para los primeros 2 días de tratamiento para pacientes pediátricos y adultos, respectivamente. No se alcanzó el consenso en los regímenes de tratamiento tras el 3<sup>er</sup> día posoperatorio (tabla 3).

### Emicizumab

No se alcanzó el consenso a la hora de monitorizar a los pacientes a tratamiento profiláctico con emicizumab. Se propusieron diferentes abordajes sobre el régimen de FVIII necesario para controlar los episodios hemorrágicos de estos pacientes. Tal y como quedó evidenciado en los resultados tras las 2 rondas del cuestionario, hubo un consenso generalizado sobre la necesidad de administrar FVIII para el tratamiento de hemorragias articulares, musculares y urológicas (tabla 4). En lo referente a las intervenciones quirúrgicas, el 90% de los expertos coincidieron en administrar FVIII antes de dichas intervenciones. No obstante, no se alcanzó el consenso en torno al régimen de

administración posoperatorio en pacientes a tratamiento con emicizumab (tabla 4).

### Discusión

Durante los últimos años, la disponibilidad de nuevos tratamientos para pacientes hemofílicos ha ido en aumento. Este estudio se llevó a cabo para evaluar el manejo en el mundo real de pacientes con HA grave sin inhibidores en lo referente a la profilaxis, tratamiento de los episodios hemorrágicos y abordajes quirúrgicos en diferentes situaciones para establecer recomendaciones prácticas para el manejo de estos pacientes en España. Se organizó un panel Delphi con hematólogos experimentados en el manejo de pacientes con hemofilia que respondió cuestionarios en 2 rondas. En la 1ª ronda participaron 27 hematólogos y 24 en la 2ª.

Los resultados de este estudio ofrecen un régimen de dosis claramente definido para el abordaje de episodios hemorrágicos e intervenciones quirúrgicas. Asimismo, aunque la experiencia derivada del uso de rFVIII EHL para el manejo de pacientes con HA podría ser más limitada, este estudio demuestra que sí existe consenso en torno a los regímenes de tratamiento que se emplean para el manejo de estos pacientes con rFVIII EHL en diferentes situaciones.

En materia de profilaxis, los panelistas alcanzaron un consenso amplio en lo referente a las recomendaciones dadas a estos pacientes según las guías tal y como reflejaron los informes técnicos y los datos publicados<sup>24-33</sup>. Se debe mencionar que el hecho de que se lograra el consenso en torno a las guías de administración no fue indicativo de que se hiciera, siempre, un uso con arreglo a la ficha técnica. Las recomendaciones en torno a la utilización del rFVIII EHL para el manejo de pacientes pediátricos y adultos incluyó un régimen de administración más largo que en el caso del rFVIII SHL. Como esto puede acarrear un menor número de UI administradas, podría verse un menor

impacto económico asociado al manejo de pacientes con HA. Diferentes estudios 12-34 han demostrado que reducir la frecuencia de administración significativamente mejora la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes lo cual, a su vez, mejora la adherencia al tratamiento.

Se alcanzó el consenso en torno al régimen de tratamiento para controlar episodios hemorrágicos. No obstante, solo se alcanzó un consenso moderado en torno a las hemorragias urológicas de carácter leve. Estos resultados son entendibles porque las guías de práctica clínica recomiendan hidratación abundante (3 l/m<sup>2</sup>) durante 48 horas evitando el uso de FVIII (1), pero no recomiendan, específicamente, dosis en función de la gravedad de la hemorragia<sup>35,36</sup>.

Se logró el consenso en la administración de tratamiento durante la realización de cirugías mayores, durante la fase perioperatoria, así como al inicio y al final de los periodos posoperatorios. No se alcanzó, no obstante, el consenso en torno a los regímenes a tratamiento administrados 3 o 4 días después de la intervención quirúrgica salvo en pacientes pediátricos tratados con rFVIII SHL. Para ellos, se alcanzó un consenso moderado en torno a 1 régimen de 20-30 UI/kg cada 12-24 h durante 3-5 días. La falta de consenso podría deberse a los diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas realizadas (extracciones dentales, intervenciones endoscópicas, inserción de catéteres venosos centrales, etc.). En este sentido, en función de la intervención quirúrgica a realizar y su riesgo hemorrágico específico, se optará por un régimen de administración distinto según la experiencia previa. Además, el tratamiento podría, también, variar en función de los resultados.

Los participantes no lograron el consenso en torno a la administración de FVIII para episodios hemorrágicos en pacientes adultos con HA grave sin inhibidores y a tratamiento profiláctico con emicizumab. La ausencia de consenso podría deberse a la poca experiencia que tienen los médicos con emicizumab en la práctica clínica habitual.

Este estudio tiene varias limitaciones que se deben tener en cuenta, la mayoría de las cuales están asociadas al uso intrínseco del método Delphi. El método modificado Delphi resulta en un número limitado de respuestas, un posible sesgo inducido por el uso de preguntas pre-establecidas y la imposibilidad de conocer la opinión de cada panelista<sup>37</sup>. Para minimizar esto, se compartieron todas las respuestas propuestas, así como los resultados del 1<sup>er</sup> cuestionario durante la 2<sup>a</sup> ronda. Otra posible limitación es la influencia de los organizadores. Esta influencia podría darse en la

selección del comité científico y durante la discusión de los resultados. No obstante, estas limitaciones no pueden resolverse por completo dado que la HA es una enfermedad que se trata, sobre todo, en centros de referencia y hay muy pocos expertos en este campo. Además, los resultados fueron analizados por una entidad externa para reducir este sesgo. Otra limitación sería la aplicación del cuestionario a un menor número de expertos en la 2<sup>a</sup> ronda ya que la tasa de respuesta fue menor. No obstante, estudios publicados aseguran que el número recomendado de participantes debería estar entre 7 y 30 porque un número más alto no aumenta la validez del método Delphi, pero sí la complejidad y los costes asociados<sup>38,39</sup>.

A pesar de todas estas limitaciones, los resultados mostrados en este estudio arrojan luz sobre los abordajes preferidos en materia de profilaxis, control de los distintos tipos de episodios hemorrágicos que pueden darse y manejo perioperatorio de pacientes pediátricos y adultos con HA grave. Estos abordajes son importantes para hematólogos, pediatras y otros profesionales sanitarios implicados en el manejo de pacientes con hemofilia que precisan tratamientos muy específicos.

## Conclusiones

En conclusión, este estudio revela que existe un consenso generalizado en torno al manejo de FVIII SHL o EHL en pacientes con hemofilia A grave en España. Este método Delphi indica que la administración de EHL como tratamiento profiláctico se espacia tanto en niños como en adultos comparado con la administración de FVIII SHL. En esta línea, en lo que se refiere al manejo de los episodios hemorrágicos, rFVIII EHL se controlan con un programa de tratamiento más espaciado (12-24 horas) que los rFVIII SHL (8-12 horas). Estos resultados podrían ser de interés para hematólogos, pediatras y otros profesionales sanitarios implicados en el manejo de pacientes con hemofilia que precisan tratamientos muy específicos.

## Financiación

Este proyecto está financiado por Swedish Orphan Biovitrum S.L., España.

## Conflicto de intereses

M<sup>a</sup>. Teresa Álvarez-Román, Rubén Berruero, M. Saturnino Haya, Ana Moretó y Manuel Rodríguez declararon haber recibido honorarios por su labor de

asesores en el proyecto Delphi. M<sup>a</sup>. Teresa Álvarez-Román dijo ser consultora y declaró haber recibido honorarios de Bayer, CSL Behring, Amgen, Novartis, Sobi, Novo Nordisk, Takeda y Roche. Rubén Berrueto dijo ser consultor de Bayer, CSL Behring y Novartis y declaró haber recibido honorarios de CSL Behring, Novartis, Bayer, Sobi, Novo Nordisk, Takeda y Roche. M. Saturnino Haya declaró haber recibido honorarios por su labor como conferenciante para Baxter, Shire, Sobi, Grifols, Novo Nordisk y Pfizer y honorarios como consultor de Grifols y Shire. Ana Moretó declaró haber recibido honorarios como conferenciante de Novartis, Novo Nordisk, Sobi, Pfizer, CSL Behring, Roche, Sanofi y Leo-Pharma y ser asesora de Amgen, Shire, Sobi y Novo Nordisk. Miguel Ángel Casado y María Mareque trabajan para PORIB, una empresa que ha recibido financiación de Swedish Orphan Biovitrum S.L. por tareas de coordinación y realización del proyecto, así como de redacción.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3<sup>rd</sup> edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
2. Berntorp E. Future of hemophilia outcome assessment: registries are key to optimized treatment. *J Intern Med*. 2016;279:498-501.
3. Antonio L. Guía Básica de Hemofilia. Manifestaciones Clínicas, Diagnóstico y Tratamiento. Spain: ASANHEMO (Asociación Andaluza de Hemofilia); 2015.
4. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, et al. Hemophilia in Spain. *Hemophilia*. 2009;15:665-75.
5. Rodríguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6:37-42.
6. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Clin Med*. 2017;6:63.
7. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, Faradj A, Yarlus AS, Epstein JD, et al. The relative burden of hemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Hemophilia*. 2011;17:412-21.
8. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of hemophilic arthropathy on health-related quality of life and socioeconomic parameters. *Hemophilia*. 2005;11:43-8.
9. Mejia-Carvajal C, Czapke EE, Valentino LA. Life expectancy in hemophilia outcome. *J Thromb Hemost*. 2006;4:507-9.
10. Zanon E, Pasca S. Intracranial hemorrhage in children and adults with hemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfus*. 2019;17:378-84.
11. Tabibian S, Motlagh H, Naderi M, Dorgalaleh A. Intracranial hemorrhage in congenital bleeding disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29:1-11.
12. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *J Clin Med*. 2017;6:39.
13. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357:535-44.
14. Giangrande PL, Peyvandi F, O'Mahony B, Behr-Gross ME, Hilger A, Schramm W, et al. Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of hemophilia with coagulation factor concentrates. *Hemophilia*. 2017;23:370-5.
15. Ljung R. Aspects of prophylactic treatment of hemophilia. *Thromb J*. 2016;14 Suppl 1:30.
16. Makris M. Prophylaxis in hemophilia should be life-long. *Blood Transfus*. 2012;10:165-8.
17. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Hemost*. 2012;10:359-67.
18. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. On-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Hemost*. 2014;12:119-22.
19. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe hemophilia A: the POTTER study. *Thromb Hemost*. 2015;114:35-45.
20. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with hemophilia A. *Hemophilia*. 2014;20:607-15.
21. Somerville JA. Effective Use of the Delphi Process in Research: Its Characteristics, Strengths and Limitations. Corvallis (Oregon): Oregon State University; 2008.
22. Dalkey N. The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion. Santa Monica, CA: RAND Corp; 1969.
23. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND; 2001. Available from: [https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph\\_reports/2011/MR1269.pdf](https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf)
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de ReFacto AF® 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 2.000 UI, Polvo Disolvente Para Solución Inyectable. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013. Available from: [https://www.cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99103006/FT\\_99103006.html.pdf](https://www.cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99103006/FT_99103006.html.pdf)
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Afstyl® 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 2.000 UI, polvo y Disolvente Para Solución Inyectable. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013. Available from: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/1161158003/1161158003\\_p.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/1161158003/1161158003_p.pdf)
26. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica de Advate® 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 1.500 UI, 2.000 UI, 3.000 UI Polvo y Disolvente Para Solución Inyectable. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2011. Available from: [https://www.ema.europa.eu/docs/es\\_es/document\\_library/epar\\_-\\_product\\_information/human/000520/wc500022467.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/es_es/document_library/epar_-_product_information/human/000520/wc500022467.pdf)
27. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica Kogenate® FS 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 2.000 UI, 3.000 UI Polvo y Disolvente Para Solución Inyectable. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2011. Available from: [https://www.ema.europa.eu/docs/es\\_es/document\\_library/epar\\_-\\_product\\_information/human/000275/wc500044445.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/es_es/document_library/epar_-_product_information/human/000275/wc500044445.pdf)
28. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica Kovaltry® 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 2.000 UI, 3.000 UI Polvo y Disolvente Para Solución Inyectable. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2011. Available from: [https://www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160218133968/anx\\_133968\\_es.pdf](https://www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160218133968/anx_133968_es.pdf)
29. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica NovoEight® 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 1.500 UI, 2.000 UI, 3.000 UI Polvo y Disolvente Para Solución Inyectable. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2011. Available from: [https://www.ema.europa.eu/docs/es\\_es/document\\_library/epar\\_-\\_product\\_information/human/002719/wc500157553.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/es_es/document_library/epar_-_product_information/human/002719/wc500157553.pdf)
30. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica Nuwiq® 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 2.000 UI Polvo y Disolvente Para Solución Inyectable. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2011. Available from: [https://www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140722129048/anx\\_129048\\_es.pdf](https://www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140722129048/anx_129048_es.pdf)
31. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica Helixate® NexGen 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 2.000 UI, 3.000 UI Polvo y Disolvente Para Solución Inyectable. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2011. Available from: [https://www.ema.europa.eu/docs/es\\_es/document\\_library/epar\\_-\\_product\\_information/human/000276/wc500047822.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/es_es/document_library/epar_-_product_information/human/000276/wc500047822.pdf)
32. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica Elocta® 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1.000 UI, 1.500 UI, 2.000 UI, 3.000 UI Polvo y Disolvente Para Solución Inyectable. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2011. Available from: [https://www.ema.europa.eu/docs/es\\_es/document\\_library/epar\\_-\\_product\\_information/human/003964/wc500198642.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/es_es/document_library/epar_-_product_information/human/003964/wc500198642.pdf)

33. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica Adynovi® 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 2.000 UI Polvo y Disolvente Para Solución Inyectable. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2011. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_es.pdf)
34. Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. Extended half-life coagulation factors: a new era in the management of hemophilia patients. *Turk J Hematol.* 2019;36:141-54.
35. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Guía Terapéutica. Año 2012. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia\\_GuiaTerapeutica.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_GuiaTerapeutica.pdf)
36. Haya S, Alonso C, Lancharro A, Cano I, López L, Cid AR. Miniguías de Tratamiento en Coagulopatías Congénitas. Unidad de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Valencia: Hospital Universitari i Politècnic La Fe; 2011.
37. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs.* 2000;32:1008-15.
38. Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de salud. *Invest Educ Med.* 2012;1:90-5.
39. Powell C. Methodological issues in nursing research. The delphi technique: myths and realities. *J Adv Nurs.* 2002;41:376-82.