

IETSI
EsSalud

INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”
“Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres”

**RESOLUCIÓN DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN N° 89 -IETSI-ESSALUD-2021**

Lima, 30 SEP. 2021

VISTA:

La Nota N° 40-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2021 de fecha 30 de setiembre de 2021, elaborada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI; y,

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos”;

Que, el artículo 200 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (ESSALUD), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el IETSI es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la red prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual establece en su artículo 5, inciso j, como una de sus funciones “Evaluar y aprobar guías de práctica clínica, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD”;

Que, el artículo 8 del Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, incisos d y e respectivamente, establece que la Dirección del Instituto es el órgano responsable de “Aprobar las prioridades en la evaluación de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación” y “Conducir la evaluación sistemática y objetiva de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación en salud en ESSALUD”;



Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, inciso g, establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de "Facilitar la conformación de los grupos de desarrollo de guías de prácticas clínicas" (sic);

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA del Ministerio de Salud, se aprueba el Documento Técnico "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", el cual es de obligatorio cumplimiento para el Ministerio de Salud y los establecimientos de salud públicos, entre los cuales este documento normativo considera a EsSalud;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 se aprueba la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD", la cual establece las normas, criterios y procedimientos que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, acorde con la normativa sectorial;

Que, mediante el documento de Vista, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia remite el Informe N° 018-DGPCFVyTV/2021 y sus anexos, el cual contiene el sustento de la propuesta de "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia" en sus versiones extensa, corta, y anexos, y solicita la emisión del acto resolutorio respectivo para su aprobación;

Que, por tanto, toda vez que la propuesta remitida se ha efectuado de conformidad con la normativa institucional, así como con las demás normas de nuestro ordenamiento jurídico que guardan relación con la materia, corresponde proceder con la aprobación de la Guía de Práctica Clínica citada;

En ese sentido, estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR** la "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia", que, en sus versiones extensa, corta, y anexos, forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.





3. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, coordine con la Gerencia Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web de EsSalud.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE



CRISTIAN DÍAZ VÉLEZ
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación
IETSI - ESSALUD

NIT

8300	2021	2189
------	------	------



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
HEMOFILIA**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 43

Setiembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Martha Carolina Linares Barrantes

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Eric Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apoyala Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Herrera Cunti Celina, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Bustinza Álvarez Adriana Janet, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Chumpitaz Anchiraico Gloria Antonieta, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Del Villar Alarcón Carmen Anita, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Ormeño Apaza Walter, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Trujillo Cerna Maribel, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Yanac Ávila Rommel Luis, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Díaz Robles David, Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA
- Loayza Urcia Nancy Elena, Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA
- Arauco Nava Pedro Antonio, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud
- Quiñones Choque Willy Efrain, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud
- Delgado Flores Carolina Jaqueline, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- García Gómero David Santiago, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Stefany Salvador Salvador, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Lourdes Carrera Acosta, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud

Revisor Clínico

Dr. Saúl Mendoza Ordoñez

Médico cirujano especialista en hematología.

Miembro de la Sociedad Peruana de Hematología

Perú

Revisor Metodológico

Dr. Álvaro Taype Rondán

Médico cirujano magister en Ciencias Epidemiológicas por la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú.

Revisor Externo

Miguel A. Escobar, M.D.

Profesor de Medicina Interna y Pediatría

Departamento de Hematología

University of Texas Health Science Center and McGovern Medical School

Gulf States hemophilia & Thrombophilia Center

Houston, Texas USA

Financiamiento

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

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2021”.

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de BPC.....	7
II.	Flujogramas	19
	Flujograma para el diagnóstico de la hemofilia	19
	Flujograma para la profilaxis y el manejo farmacológico de la hemofilia.....	20
III.	Generalidades	21
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	21
	Objetivo y población de la GPC	21
	Usuarios y ámbito de la GPC	21
IV.	Métodos	22
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	22
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	23
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces.....	23
	d. Búsqueda de GPC previas.....	24
	e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	25
	i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:	25
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	26
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	26
	f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	27
	i. Evaluación de riesgo de sesgo.....	27
	ii. Evaluación de la certeza de la evidencia	27
	g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.	28
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	28
	i. Revisión externa.....	30
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	31
	Pregunta 1. En pacientes con sospecha de hemofilia A o B, ¿cómo se confirma el déficit de los factores VIII o IX?.....	31
	Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?	35
	Pregunta 3. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es la herramienta de elección para valorar la salud articular?	42
	Pregunta 4. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es el estudio de imágenes de elección para la valoración de sangrado?	44
	Pregunta 5. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el tratamiento profiláctico?	52

Pregunta 6. En pacientes con hemofilia A o B, ¿se debe utilizar el modelo de atención integral? 79

Pregunta 7. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato? 90

Pregunta 8. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias que no conllevan riesgo vital inmediato? 94

Pregunta 9. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo antes, durante y después de una intervención quirúrgica? 99

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica..... 103

VII. Referencias..... 103

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA
VERSIÓN EN EXTENSO**

I. Lista de recomendaciones y puntos de BPC

Enunciado	Tipo *	Certeza **						
Diagnóstico								
Pregunta 1: En pacientes con sospecha de hemofilia A o B, ¿cómo se confirma el déficit de los factores VIII o IX?								
En varones a cualquier edad, se sospechará de hemofilia en aquellos con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia (considerar que existe un 30% de los pacientes no se asocia a un trastorno hereditario) y/o con hemorragias espontáneas o desproporcionadas, especialmente en caso de hemorragias articulares, hemorragias que no guardan relación con el grado del trauma (subdérmica, intracerebral), hematuria, y hemorragia por extracciones dentales o trauma dentario.	BPC							
En mujeres de cualquier edad, solo se sospecharía de hemofilia en poblaciones con un alto índice de matrimonios consanguíneos, o cuando se declare explícitamente el antecedente familiar de un padre hemofílico y una madre potencialmente portadora.	BPC							
En varones y mujeres, la sospecha diagnóstica se formulará siempre que se haya descartado otras enfermedades de la coagulación con un cuadro clínico compatible. Se debe considerar, a la vez, los trastornos genéticos posiblemente asociados a la hemofilia.	BPC							
Ante la sospecha de hemofilia, se solicitará hemograma completo con plaquetas, lámina periférica, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombotoplastina parcial activada (TTPA). Ante la presencia de TTPA prolongado, se sugiere realizar la prueba de mezcla con lotes de plasma normal (LPN). • Recordar que un resultado de TTPA dentro del rango normal de referencia no permite descartar la presencia de hemofilia A o B leve, pues en algunos de estos casos el TTPA puede estar dentro del rango normal. También es posible que el TTPA este normal en caso de presencia de un inhibidor dependiente del tiempo.	BPC							
El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. Según el nivel del factor de coagulación se puede identificar la gravedad de la hemorragia: Tabla N° 1. Relación de la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación.	BPC							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Gravedad</th> <th style="text-align: center;">Nivel de factor de coagulación</th> <th style="text-align: center;">Episodios hemorrágicos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Severo</td> <td style="text-align: center;"><1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal</td> <td style="text-align: center;">Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de alteración hemostáticos identificables.</td> </tr> </tbody> </table>			Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos	Severo	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de alteración hemostáticos identificables.
Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos						
Severo	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de alteración hemostáticos identificables.						

Moderado	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.		
Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-<40% de lo normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco frecuentes.		
Para la investigación de laboratorio de pacientes evaluados debido a la sospecha clínica de hemofilia A, el uso tanto del ensayo coagulométrico (de una etapa) de FVIII como del ensayo cromogénico de FVIII en el diagnóstico inicial, son adecuados siempre que estos estén disponibles.			BPC	
Para la investigación de laboratorio de pacientes evaluados debido a la sospecha clínica de hemofilia B, usar el ensayo coagulométrico (de una etapa) de FIX como prueba para el diagnóstico inicial.			BPC	
Las pruebas para el diagnóstico y seguimiento de la hemofilia deberían ser realizadas por personal con conocimientos y experiencia en pruebas de laboratorio de coagulación, utilizando equipos y reactivos validados para este propósito específico.			BPC	
Pregunta 2: En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?				
En pacientes con hemofilia A o B con sospecha de inhibidores, sugerimos utilizar el ensayo Nijmegen Bethesda para confirmar el diagnóstico de presencia de inhibidores.			Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
<p>En los siguientes casos indicar la prueba de inhibidores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De manera periódica, a los pacientes recién diagnosticados con hemofilia A o B, al menos cada 6-12 meses después de iniciar terapia de reemplazo con concentrado de factor de coagulación (CFC), y luego anualmente. Ello considerando exámenes de detección más frecuentes para hemorragias recurrentes o articulaciones diana que ocurren a pesar del reemplazo estándar de factor. • A los pacientes con hemofilia A o B que reciben CFC durante más de 5 días consecutivos, dentro de las 4 semanas posteriores a la última infusión. • A los pacientes con hemofilia A o B que tienen una respuesta deficiente o nula a la terapia de reemplazo con CFC adecuada, o que tienen una recuperación o vida media del factor menor de lo esperado. • A los pacientes con hemofilia A o B que se someten a cirugía o en una respuesta postoperatoria subóptima a la terapia de reemplazo con CFC. • A los pacientes con hemofilia B que desarrollan una reacción alérgica a la terapia con Factor IX, incluida la anafilaxia o el síndrome nefrótico. 			BPC	
<p>En los pacientes con hemofilia A, otros posibles factores de riesgo para la presencia de inhibidores son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raza: ascendencia africana, negra, o hispana, • Historia familiar de inhibidores, • Genotipo o genes inmunorreguladores, • Severidad de la hemofilia: hemofilia severa, 			BPC	

<ul style="list-style-type: none"> • Uso intensivo de concentrado de factores de coagulación, • Es controversial la hipótesis de que el antecedente de uso de concentrado de factores derivados del plasma o recombinantes sea un factor de riesgo para el desarrollo de inhibidores. 		
Los inhibidores funcionales de la hemostasia que se encuentran con más frecuencia son los anticoagulantes lúpicos, que no están dirigidos contra factores de coagulación específicos y cuya presencia debe excluirse antes de la prueba de inhibidor de factor específico.	BPC	
El límite de cuantificación del ensayo del inhibidor de Nijmegen-Bethesda FVIII es de alrededor de 0,6 UB/mL. Un título de inhibidor de $\geq 0,6$ UB/mL debe considerarse clínicamente significativo en la hemofilia A y de 0,3 UB/mL en la hemofilia B.	BPC	
Un inhibidor de respuesta baja es un inhibidor $\leq 5,0$ UB, mientras que un inhibidor de respuesta alta es un inhibidor $> 5,0$ UB.	BPC	
Pregunta 3: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es la herramienta de elección para valorar la salud articular?		
En pacientes con hemofilia A o B, para evaluar la salud articular (estructura y función corporal), utilizar el puntaje de salud articular de la hemofilia (HJHS 2.1) en población pediátrica y adulta. (Ver HJHS 2.1; página 174; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).	BPC	
En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación imagenológica de la estructura articular, utilizar el puntaje radiológico de Pettersson. (Ver Puntaje radiológico de Pettersson; página 175; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf). <ul style="list-style-type: none"> • Para la evaluación de los cambios articulares tempranos, es preferible utilizar instrumentos con mayor sensibilidad, como resonancia magnética nuclear (RMN). 	BPC	
En pacientes con hemofilia A o B, para evaluar la artropatía hemofílica (derrames articulares, enfermedad articular temprana y enfermedad articular subclínica), utilizar los sistemas de puntuación por ecografía (HEAD-US). (Ver HEAD-US; página 177; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).	BPC	
En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación clínica de la artropatía hemofílica dolorosa, utilizar ecografía musculoesquelética (MSKUS), dado que puede diferenciar el diagnóstico entre hemorragias articulares/musculares e inflamación articular/otros síndromes dolorosos regionales.	BPC	
Pregunta 4: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es el estudio de imágenes de elección para la valoración de sangrado?		
En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación imagenológica del sangrado articular, sugerimos utilizar la ecografía doppler de alta resolución de energía o la ecografía tipo poder.	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
La evaluación del sangrado articular además debe incluir revisión de la historia clínica, examen físico, estado funcional y evaluación del dolor.	BPC	
Ante la sospecha de sangrado en las diferentes zonas corporales, considerar la evaluación médica, tratamiento farmacológico inmediato y hospitalización del paciente. Para el apoyo diagnóstico de imágenes y	BPC	

seguimiento, dependiendo de la zona de sangrado, utilizar las siguientes alternativas imagenológicas:			
Tabla N° 2. Diagnóstico imagenológico, según la zona de sangrado.			
Zona de sangrado		Evaluación imagenológica	
Sangrado intracraneal y/o traumatismo craneal, o sangrado en el sistema nervioso central		Tomografía computarizada o resonancia magnética.	
Sangrado abdominal		Ecografía y/o tomografía computarizada.	
Sangrado gastrointestinal		Endoscopia e imágenes radiológicas.	
Sangrado intramuscular		Ecografía musculoesquelética.	
Sangrado de iliopsoas		Ecografía, tomografía computarizada, o resonancia magnética.	
Sangrado de tejidos blandos, y signos de posible pseudo-tumor		Imágenes radiológicas, ecografía, resonancia magnética, o tomografía computarizada; según corresponda.	
Profilaxis			
Pregunta 5: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el tratamiento profiláctico?			
En personas con hemofilia A o B severo y moderado con fenotipo hemorrágico, sugerimos indicar tratamiento profiláctico con concentrado de factor VIII o IX, en lugar de tratamiento episódico o a demanda.		Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En personas con hemofilia A o B con inhibidores de alta respuesta, sugerimos indicar tratamiento profiláctico con agentes bypass, en lugar de tratamiento episódico o a demanda.		Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes con hemofilia A o B severo y moderado con fenotipo hemorrágico, indicar tratamiento profiláctico a dosis altas, intermedias o bajas; según consideración del médico tratante y disponibilidad del concentrado de factor:			
Tabla N° 3. Tratamiento profiláctico con factor de vida media estándar, definida según su intensidad.			
Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B	
Profilaxis con dosis altas	25 – 40 UI FVIII/kg, cada dos días.	40 – 60 UI FIX/kg, dos veces por semana.	
Profilaxis con dosis intermedias	15 – 25 UI FVIII/kg, tres veces por semana.	20 – 40 UI FIX/kg, dos veces por semana.	
Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, según necesidad)	10 – 15 UI FVIII/kg, dos a tres veces por semana.	10 – 15 UI FIX/kg, dos veces por semana.	
En pacientes con hemofilia A o B con inhibidores de baja o alta respuesta, considere el uso de altas dosis de concentrado de factores (baja respuesta), y de agentes bypass (alta respuesta) como el factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) o el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa).		BPC	
En pacientes con hemofilia A o B, considere dar tratamiento profiláctico de manera individualizada, teniendo en cuenta el fenotipo hemorrágico, estado articular, farmacocinética individual, y autoevaluación del paciente y preferencia. La individualización de la profilaxis significa que, si los pacientes continúan experimentando hemorragias, previo descarte de inhibidores, se considere un régimen		BPC	

de profilaxis escalonado (en dosis / frecuencia o ambos) para prevenir el sangrado.									
<p>Considere las definiciones de la Federación Mundial de Hemofilia, según el momento en que se inicia la profilaxis con CFC para la hemofilia A o B:</p> <p>Tabla 4. Tratamiento profiláctico con CFC, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Profilaxis primaria</td> <td>La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.</td> </tr> <tr> <td>Profilaxis secundaria</td> <td>Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.</td> </tr> <tr> <td>Profilaxis terciaria</td> <td>Profilaxis regular continua iniciada después del inicio de enfermedad articular documentada. Profilaxis terciaria normalmente se aplica a la profilaxis iniciada en la edad adulta.</td> </tr> </table>		Profilaxis primaria	La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.	Profilaxis secundaria	Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.	Profilaxis terciaria	Profilaxis regular continua iniciada después del inicio de enfermedad articular documentada. Profilaxis terciaria normalmente se aplica a la profilaxis iniciada en la edad adulta.	BPC	
Profilaxis primaria	La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.								
Profilaxis secundaria	Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.								
Profilaxis terciaria	Profilaxis regular continua iniciada después del inicio de enfermedad articular documentada. Profilaxis terciaria normalmente se aplica a la profilaxis iniciada en la edad adulta.								
Para pacientes pediátricos con hemofilia A o B severa, el inicio de la profilaxis debe ser temprano, escalonado comenzando en un régimen de dosis baja (10-15 UI/kg dos o tres veces por semana) y adecuándose según evolución del paciente; antes del inicio de la enfermedad articular e idealmente antes de los 3 años de edad, con el fin de prevenir el avance espontáneo y hemorragias, incluyendo hemartrosis.		BPC							
Para adolescentes y adultos con hemofilia A o B que muestran evidencia de daño articular y aún no han recibido profilaxis, comenzar la profilaxis terciaria para reducir los episodios de hemartrosis espontáneas y disminuir la progresión de la artropatía hemofílica.		BPC							
Tratamiento									
Pregunta 6: En pacientes con hemofilia A o B, ¿se debe utilizar el modelo de atención integral?									
En pacientes con hemofilia A o B, recomendamos coordinar la prestación de un modelo de atención integral que involucre a un equipo multidisciplinario de profesionales sanitarios con conocimientos y experiencia en hemofilia.		Recomendación fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)						
<p>Las prioridades en el tratamiento y la atención de la hemofilia incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevención de sangrado y daño articular, • Manejo inmediato de episodios hemorrágicos, incluidos terapia y rehabilitación después de hemorragias articulares, • Manejo del dolor, • Manejo de complicaciones musculoesqueléticas, • Prevención y manejo de inhibidores, • Manejo de comorbilidades, • Cuidado dental, • Evaluaciones de la calidad de vida y apoyo psicosocial, • Asesoramiento y diagnóstico genético, • Educación y apoyo continuo para el paciente / cuidador / familiares. 		BPC							
<p>Los miembros principales del equipo de atención integral (equipo central) deben consistir en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un médico hematólogo (en caso de que no se disponga, un médico capacitado en hemofilia), • Una coordinadora de enfermería, 		BPC							

<ul style="list-style-type: none"> • Especialistas musculoesqueléticos (incluye traumatólogos, reumatólogos y terapeutas físicos), • Químico farmacéutico, • Especialistas en laboratorio, • Especialistas psicosociales (psicólogos, trabajadores sociales), • Los cuidadores del paciente, y la familia. <p>Los roles asumidos por los miembros del equipo central pueden diferir en diferentes establecimientos de salud dependiendo de la disponibilidad y experiencia del personal capacitado y la organización de los servicios dentro del establecimiento.</p>		
<p>El equipo de atención integral también debe incluir o tener acceso a otros especialistas, según sea necesario para abordar problemas de salud específicos que pueden presentar los pacientes. Estos incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odontólogos con experiencia en hemofilia, • Especialista en dolor crónico, • Genetista, • Gastroenterólogo o hepatólogo, • Infectólogo, • Inmunólogo, • Ginecólogo-obstetra, • Consejero vocacional. 	BPC	
<p>Para las personas con hemofilia, se debería indicar un chequeo multidisciplinario que incluya evaluaciones hematológicas, musculoesqueléticas y de calidad de vida por parte de los miembros del equipo central de atención integral. Este chequeo se realizará al menos una vez al año en adultos, o cada 6 meses en niños hasta los 17 años de edad.</p>	BPC	
<p>Si bien se debe promover la actividad física en los pacientes con hemofilia, se debería consultar con un fisioterapeuta u otro especialista musculoesquelético antes de realizar deportes y actividades físicas para analizar su idoneidad específica personalizada y/o uso de equipo de protección. Sería preferible indicar a los pacientes no realizar deportes de contacto.</p>	BPC	
<p>Para las personas con hemofilia con sangrado articular o artropatía hemofílica establecida o después de su recuperación, se debería indicar fisioterapia y actividades de rehabilitación de manera inmediata.</p>	BPC	
<p>Para los niños y adultos con hemofilia, se debería derivar al servicio de odontología para una atención de salud bucal y dental preventiva regular como parte de la atención integral de la hemofilia.</p>	BPC	
<p>Para los niños con hemofilia, se debería indicar la referencia a un centro de atención dental en el momento de la primera erupción dental (alrededor de los 6 meses de edad) o antes de la edad de 1 año para reducir las complicaciones, la morbilidad, los costos y los impactos psicosociales y de salud asociados con enfermedades bucales en personas con hemofilia.</p>	BPC	

<p>Para los niños con hemofilia de 6 años o menos, se debe indicar la supervisión de los padres/cuidadores sobre el cepillado de los dientes y atender a una consejería higiénico dietética apropiada.</p>	BPC																																																							
<p>La atención de emergencia debe estar disponible, con los siguientes servicios y recursos esenciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Servicios de laboratorio de coagulación con capacidad para realizar análisis de factores de coagulación y pruebas de inhibidores precisos, suministro de CFC, derivados de plasma o recombinantes, agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico) y agentes bypass para el tratamiento de inhibidores de alta respuesta. • Cuando no se disponga de CFC, se debería disponer de un suministro de componentes sanguíneos seguros como plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado para el tratamiento inicial, siempre que se realice un tamizaje adecuado. • Disponibilidad de estudios de imágenes para valoración de episodios de sangrado. • Yeso y/o entablillado y ayudas para la movilidad / apoyo, según necesidad. 	BPC																																																							
Pregunta 7: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?																																																								
<p>En pacientes con hemofilia A o B, en caso de traumatismo craneoencefálico significativo o sospecha clínica de hemorragia intracraneal y/o del sistema nervioso central, se requiere lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento inmediato con infusión de concentrado de factores sin esperar a que se desarrollen más síntomas o evaluación de laboratorio o radiológica. • Mantener el nivel de factor entre 80 y 100% hasta que se defina la etiología. Si se confirma la hemorragia, mantener el nivel de factor por lo menos hasta el séptimo día, desde el inicio del tratamiento, posteriormente disminuir al 50% del día 8 al día 21 (Tabla N° 5). • La hemorragia intracraneal puede ser una indicación de profilaxis secundaria en: episodio único (profilaxis a corto plazo durante 3-6 meses), y en caso de recurrencia podría indicarse profilaxis de por vida. <p>Tabla N° 5. Esquemas de tratamiento con factores derivados del plasma.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: left;">Tipo de hemorragia</th> <th colspan="2">Hemofilia A</th> <th colspan="2">Hemofilia B</th> </tr> <tr> <th>(UI/dL)</th> <th>Días de tratamiento</th> <th>(UI/dL)</th> <th>Días de tratamiento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Traumatismo craneoencefálico/Hemorragia intracraneal</td> </tr> <tr> <td>Inicial</td> <td>80- 100</td> <td>1- 7</td> <td>60- 80</td> <td>1- 7</td> </tr> <tr> <td>Mantenimiento*</td> <td>50</td> <td>8- 21</td> <td>30</td> <td>8- 21</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hemorragia de faringe y cuello</td> </tr> <tr> <td>Inicial</td> <td>80- 100</td> <td>1- 7</td> <td>60- 80</td> <td>1- 7</td> </tr> <tr> <td>Mantenimiento*</td> <td>50</td> <td>8- 14</td> <td>30</td> <td>8- 14</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hemorragia gastrointestinal</td> </tr> <tr> <td>Inicial</td> <td>80- 100</td> <td>7- 14</td> <td>60- 80</td> <td>7- 14</td> </tr> <tr> <td>Mantenimiento*</td> <td>50</td> <td></td> <td>30</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(*)El mantenimiento será definido por el especialista según su valoración del cuadro clínico.</p>	Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B		(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento	Traumatismo craneoencefálico/Hemorragia intracraneal					Inicial	80- 100	1- 7	60- 80	1- 7	Mantenimiento*	50	8- 21	30	8- 21	Hemorragia de faringe y cuello					Inicial	80- 100	1- 7	60- 80	1- 7	Mantenimiento*	50	8- 14	30	8- 14	Hemorragia gastrointestinal					Inicial	80- 100	7- 14	60- 80	7- 14	Mantenimiento*	50		30		BPC	
Tipo de hemorragia		Hemofilia A		Hemofilia B																																																				
	(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento																																																				
Traumatismo craneoencefálico/Hemorragia intracraneal																																																								
Inicial	80- 100	1- 7	60- 80	1- 7																																																				
Mantenimiento*	50	8- 21	30	8- 21																																																				
Hemorragia de faringe y cuello																																																								
Inicial	80- 100	1- 7	60- 80	1- 7																																																				
Mantenimiento*	50	8- 14	30	8- 14																																																				
Hemorragia gastrointestinal																																																								
Inicial	80- 100	7- 14	60- 80	7- 14																																																				
Mantenimiento*	50		30																																																					

<p>Considerando que la hemorragia de piso de la boca, faringe y cuello es una emergencia por el riesgo de obstrucción de vías respiratorias, se debe considerar lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar inmediatamente con el concentrado de factor apropiado. Los niveles de factor protector deben mantenerse de 80 a 100% hasta que los síntomas desaparezcan (Tabla N° 5). • Se requiere hospitalización inmediata y evaluación por un otorrinolaringólogo. • Mantener una dieta blanda estricta hasta la resolución del episodio. • Considerar que el sangrado en la garganta o el cuello puede deberse a una patología local, traumatismo o tos intensa, y puede presentarse con hinchazón o dolor. • En pacientes con amigdalitis bacteriana o infecciones locales, para prevenir la hemorragia oral, se podría indicar el tratamiento con concentrado de factor (subir el factor mínimo a 40%), antifibrinolíticos (ácido tranexámico) además del cultivo bacteriano y tratamiento con antibióticos apropiados. 	BPC	
<p>La hemorragia gastrointestinal aguda puede presentarse como hematemesis, hematoquecia (paso rectal de sangre fresca) o melena. En estos casos considere lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En un paciente con enfermedad hepática, el primer indicio de hemorragia gastrointestinal puede ser encefalopatía hepática, ya que el hígado defectuoso no puede procesar la alta carga proteica de la hemorragia gastrointestinal. • Cualquier signo de sangrado gastrointestinal y/o hemorragia aguda en el abdomen requiere una evaluación médica inmediata. • Todos los pacientes con hemorragias gastrointestinales deben ser hospitalizados. Es sugerente la evaluación por gastroenterología para realizar una endoscopia si está clínicamente indicado. • Tratar las hemorragias gastrointestinales lo antes posible después de la lesión y/o la aparición de los primeros síntomas con terapia de reemplazo con CFC para elevar el nivel de factor del paciente del 80 al 100%, manteniendo los niveles de factor hasta que la hemorragia haya cesado y la etiología de la hemorragia sea definida (Tabla N° 5). • Se podría utilizar antifibrinolíticos por vía endovenosa como terapia complementaria. • Controlar los niveles de hemoglobina con regularidad y tratar la anemia o el shock según sea necesario. 	BPC	
Pregunta 8: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias que no conllevan riesgo vital inmediato?		
<p>En pacientes con hemofilia A o B, en caso de hemartrosis aguda o hemorragia muscular superficial, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con hemartrosis aguda o con hemorragia muscular superficial (exceptuando el músculo iliopsoas), se debe administrar terapia de reemplazo tan pronto como el paciente sospeche de una hemorragia, a una dosis suficiente para elevar el nivel del factor de 40% a 60% tanto en hemofilia A como B (Tabla N° 6), hasta que se 	BPC	

- detenga el sangrado; y de preferencia antes del inicio de hinchazón, pérdida de la función articular y dolor.
- La evaluación de la hemartrosis aguda debe incluir evaluación de antecedentes, examen físico y evaluación del dolor.
 - De persistir el sangrado durante las próximas 6 a 12 horas, se deberá adoptar un plan de evaluación, incluida una evaluación de diagnóstico adicional y/o intensificación de la terapia de reemplazo con CFC.

Tabla N° 6. Esquemas de tratamiento con factores derivados del plasma.

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento
Hemartrosis	40-60	1-2	40-60	1-2
Músculo superficial / no comprometido NV (excepto iliopsoas)	40-60	2-3	40-60	2-3
Iliopsoas o musculo profundo con lesión NV o pérdida inicial sustancial de sangre				
Inicial	80-100	1-2	60- 80	1-2
Mantenimiento*	30-60	3-5	30-60	3-5
Hemorragia renal	50	3-5	40	3-5
Laceración profunda	50	5-7	40	5-7

(*)El mantenimiento será definido por el especialista según su valoración del cuadro clínico.

En pacientes con hemartrosis aguda, se recomienda lo siguiente:

- Dependiendo de la respuesta a la primera dosis de tratamiento, una dosis adicional a las 12 horas después de la dosis de carga inicial para la hemofilia A (si usa FVIII de vida media estándar), o después de 24 horas para la hemofilia B (si se usa factor IX de vida media estándar) puede ser necesario para lograr la resolución completa.
- Después de una respuesta inicial de moderada a excelente del tratamiento hemostático, una nueva hemorragia se define como una hemorragia 72 horas después de interrumpir el tratamiento para la hemorragia original para la cual se inició el tratamiento. Considerar las siguientes definiciones para la respuesta del tratamiento:

Tabla 7. Definiciones de respuesta al tratamiento.

Respuesta del tratamiento	Definición
Excelente	Alivio completo del dolor y / o resolución completa de los signos de sangrado continuo después de la infusión inicial dentro de las 8h y no requiriendo cualquier otra terapia de reemplazo con CFC dentro de las 72h posteriores al inicio de la hemorragia.
Bueno	Alivio significativo del dolor y / o mejoría de los signos de hemorragia en aproximadamente 8h después de una sola perfusión, pero requiriendo más de 1 dosis de terapia de reemplazo con CFC en 72h para una resolución completa.
Moderado	Alivio moderado del dolor y / o mejoría de los signos de hemorragia dentro de aproximadamente 8h después de la infusión inicial y requiriendo más de 1 infusión en 72h, pero sin resolución completa.
Ninguno	Mejora mínima o nula, o empeoramiento de la afección, aproximadamente en las 8 h posteriores a la infusión inicial.

BPC

<p>En pacientes con hemorragia muscular de las iliopsoas, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes hemofílicos con hemorragia del músculo iliopsoas, se debe elevar el nivel del factor inmediatamente de 80% a 100% en hemofilia A, y de 60% a 80% en hemofilia B (Tabla N° 6). • En los pacientes con hemorragia muscular del iliopsoas, valorar la posibilidad de hospitalización para observación y control del dolor. • Puede indicarse el reposo estricto en cama, pues la deambulaci3n con muletas puede causar contracciones musculares que exacerban el dolor y sangrado. • Para confirmar el diagn3stico y realizar el seguimiento de la hemorragia muscular del iliopsoas, utilizar estudios de imagen como: ecografía, tomografía computarizada, o resonancia magnética; seg3n factibilidad. • La actividad f3sica debe restringirse hasta que el dolor se resuelva y la extensi3n de la cadera mejore. Un programa de ejercicios f3sicos cuidadosamente supervisado, ayudar3 a restaurar la extensi3n completa de la cadera, as3 como la actividad completa y funci3n, ayudando a prevenir el resangrado. • En caso persista el d3ficit neuromuscular residual, brindar soporte ortop3dico, especialmente para evitar la flexi3n de la rodilla debido a la debilidad del cu3driceps. 	BPC	
<p>En pacientes con hemorragia renal, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A los pacientes con hematuria leve indolora, tratar con reposo en cama e hidrataci3n vigorosa (3 L/m² de superficie corporal / d3a), con o sin reemplazo de CFC, seg3n factibilidad, por 48 horas a menos que exista insuficiencia renal o card3aca concurrente. • En los pacientes hemofílicos con hemorragia del tracto urinario persistente, o con presencia de dolor, identificar el lugar de sangrado, y administrar tratamiento con CFC hasta elevar el nivel del factor a 50% en hemofilia A y 40% en hemofilia B, y este tratamiento deber3 continuar hasta la resoluci3n del sangrado (Tabla N° 6). • Si hay dolor o hematuria macrosc3pica persistente, es importante vigilar los co3gulos y la obstrucci3n urinaria. En todo caso, est3 contraindicado el uso de agentes antifibrinol3ticos. • Derivar al paciente a un ur3logo para la evaluaci3n de una causa local, si persiste la hematuria (hematuria macrosc3pica o microsc3pica) o si hay episodios repetidos. 	BPC	
<p>En pacientes con laceraci3n profunda, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes hemofílicos con laceraciones y abrasiones, se debe administrar la terapia de reemplazo hasta elevar el nivel del factor de 50% en hemofilia A y de 40% en hemofilia B; y la herida deber3 ser suturada inmediatamente, si procede, en consulta con cirujanos apropiados (Tabla N° 6). • Se debe considerar la cobertura hemost3tica para la extracci3n de la sutura, si el riesgo de hemorragia se considera alto. 	BPC	

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

<p>En pacientes con hemofilia A o B, aquellos que requieran cirugía deben ser tratados en un centro con experiencia en hemofilia y que dispongan de la logística necesaria para el manejo de estos pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematólogos con experiencia en el manejo de pacientes con hemofilia. • Cantidades suficientes de CFC para la cirugía en sí y para mantener una cobertura adecuada después de la operación durante el tiempo requerido para la recuperación y/o rehabilitación. • Laboratorio adecuado para un monitoreo de los niveles de factores de coagulación en el período perioperatorio y para la realización de ensayos de inhibidores. • Disposición de un banco de sangre con hemocomponentes y componentes del plasma las 24 horas del día y 365 días al año. • Anestesiólogo con experiencia en trastornos hemorrágicos. 	BPC																																																
<p>Para los pacientes con hemofilia que requieren cirugía, deben estar disponibles cantidades suficientes de CFC para la cirugía en sí y para mantener una cobertura adecuada después de la operación durante el tiempo requerido para la recuperación y/o rehabilitación. Considere las siguientes dosis de tratamiento perioperatorio, según el tipo de procedimiento:</p> <p style="text-align: center;">Tabla N° 8. Tratamiento perioperatorio con concentrado de factores.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 25%;">Tipo de cirugía</th> <th colspan="2" style="width: 25%;">Hemofilia A</th> <th colspan="2" style="width: 25%;">Hemofilia B</th> </tr> <tr> <th style="width: 10%;">(UI/dL)</th> <th style="width: 15%;">Días de tratamiento</th> <th style="width: 10%;">(UI/dL)</th> <th style="width: 15%;">Días de tratamiento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Cirugía mayor</td> </tr> <tr> <td>Preoperatorio</td> <td>80- 100</td> <td>1- 7</td> <td>60 - 80</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Posoperatorio</td> <td>60 – 80</td> <td>1 – 3</td> <td>40 – 60</td> <td>1 – 3</td> </tr> <tr> <td>40 – 60</td> <td>4 – 6</td> <td>30 – 50</td> <td>4 – 6</td> </tr> <tr> <td>30 - 50</td> <td>7 - 14</td> <td>20 - 40</td> <td>7 – 14</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Cirugía menor</td> </tr> <tr> <td>Preoperatorio</td> <td>50 - 80</td> <td></td> <td>50 - 80</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Posoperatorio</td> <td>30 - 80</td> <td>1 - 5</td> <td>30 - 80</td> <td>1 - 5</td> </tr> </tbody> </table>	Tipo de cirugía	Hemofilia A		Hemofilia B		(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento	Cirugía mayor					Preoperatorio	80- 100	1- 7	60 - 80		Posoperatorio	60 – 80	1 – 3	40 – 60	1 – 3	40 – 60	4 – 6	30 – 50	4 – 6	30 - 50	7 - 14	20 - 40	7 – 14	Cirugía menor					Preoperatorio	50 - 80		50 - 80		Posoperatorio	30 - 80	1 - 5	30 - 80	1 - 5	BPC	
Tipo de cirugía		Hemofilia A		Hemofilia B																																													
	(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento																																													
Cirugía mayor																																																	
Preoperatorio	80- 100	1- 7	60 - 80																																														
Posoperatorio	60 – 80	1 – 3	40 – 60	1 – 3																																													
	40 – 60	4 – 6	30 – 50	4 – 6																																													
	30 - 50	7 - 14	20 - 40	7 – 14																																													
Cirugía menor																																																	
Preoperatorio	50 - 80		50 - 80																																														
Posoperatorio	30 - 80	1 - 5	30 - 80	1 - 5																																													

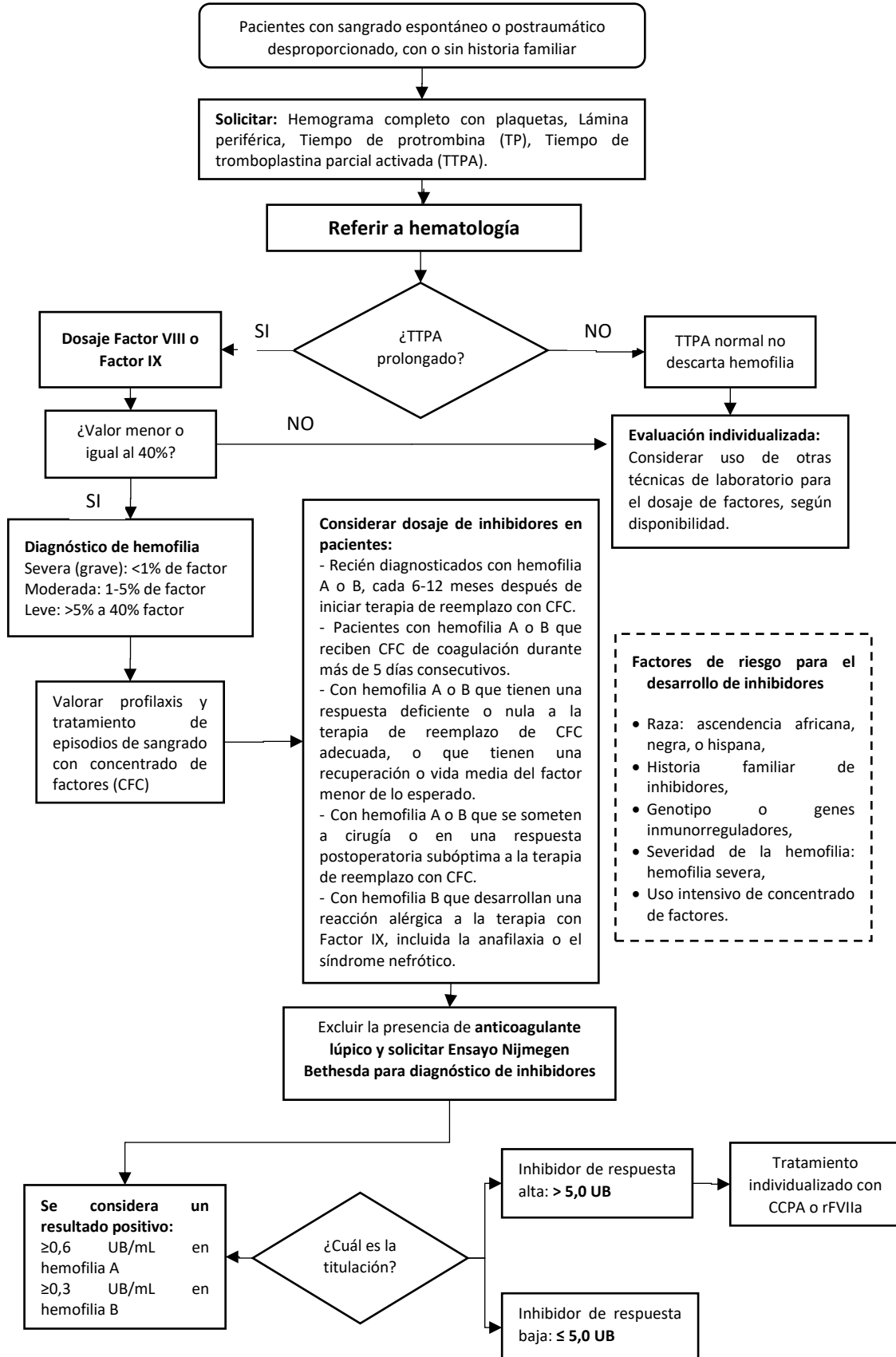
<p>Considere las definiciones de la Federación Mundial de Hemofilia, para la adecuación de la hemostasia en procedimientos quirúrgicos, descritos en la siguiente tabla:</p> <p style="text-align: center;">Tabla N° 9. Definiciones de adecuación de hemostasia en procedimientos quirúrgicos.</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="180 383 1026 607"> <p>Excelente Pérdida sanguínea intraoperatoria y postoperatoria similar (dentro del 10%) a la de un paciente no hemofílico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y • Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las de un paciente no hemofílico. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="180 607 1026 893"> <p>Buena La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó ligeramente por encima de lo esperado para un paciente no hemofílico (entre 10% y el 25% de lo esperado), pero el cirujano / anestesista involucrado considera que la diferencia es clínicamente insignificante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y • Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las del paciente no hemofílico. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="180 893 1026 1120"> <p>Regular La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó por encima de lo esperado (25% - 50%) para un paciente no hemofílico, y se necesita tratamiento adicional.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se necesita una dosis adicional (no planificada) de FVIII / FIX / agentes bypass. • Aumento del requerimiento de componentes sanguíneos (dentro de 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="180 1120 1026 1375"> <p>Pobre/Ninguno Pérdida de sangre significativa intraoperatoria y / o posoperatoria que aumenta sustancialmente por encima de lo esperado (> 50%) para un paciente no hemofílico, requiere intervención y no se explica por un problema médico o quirúrgico que no sea la hemofilia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión inesperada o traslado inesperado a la UCI debido a hemorragia, o • Requerimiento del componente sanguíneo sustancialmente aumentado (> 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado. </td> </tr> </table>	<p>Excelente Pérdida sanguínea intraoperatoria y postoperatoria similar (dentro del 10%) a la de un paciente no hemofílico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y • Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las de un paciente no hemofílico. 	<p>Buena La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó ligeramente por encima de lo esperado para un paciente no hemofílico (entre 10% y el 25% de lo esperado), pero el cirujano / anestesista involucrado considera que la diferencia es clínicamente insignificante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y • Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las del paciente no hemofílico. 	<p>Regular La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó por encima de lo esperado (25% - 50%) para un paciente no hemofílico, y se necesita tratamiento adicional.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se necesita una dosis adicional (no planificada) de FVIII / FIX / agentes bypass. • Aumento del requerimiento de componentes sanguíneos (dentro de 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado. 	<p>Pobre/Ninguno Pérdida de sangre significativa intraoperatoria y / o posoperatoria que aumenta sustancialmente por encima de lo esperado (> 50%) para un paciente no hemofílico, requiere intervención y no se explica por un problema médico o quirúrgico que no sea la hemofilia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión inesperada o traslado inesperado a la UCI debido a hemorragia, o • Requerimiento del componente sanguíneo sustancialmente aumentado (> 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado. 		
<p>Excelente Pérdida sanguínea intraoperatoria y postoperatoria similar (dentro del 10%) a la de un paciente no hemofílico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y • Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las de un paciente no hemofílico. 						
<p>Buena La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó ligeramente por encima de lo esperado para un paciente no hemofílico (entre 10% y el 25% de lo esperado), pero el cirujano / anestesista involucrado considera que la diferencia es clínicamente insignificante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y • Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las del paciente no hemofílico. 						
<p>Regular La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó por encima de lo esperado (25% - 50%) para un paciente no hemofílico, y se necesita tratamiento adicional.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se necesita una dosis adicional (no planificada) de FVIII / FIX / agentes bypass. • Aumento del requerimiento de componentes sanguíneos (dentro de 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado. 						
<p>Pobre/Ninguno Pérdida de sangre significativa intraoperatoria y / o posoperatoria que aumenta sustancialmente por encima de lo esperado (> 50%) para un paciente no hemofílico, requiere intervención y no se explica por un problema médico o quirúrgico que no sea la hemofilia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión inesperada o traslado inesperado a la UCI debido a hemorragia, o • Requerimiento del componente sanguíneo sustancialmente aumentado (> 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado. 						
<p>El tratamiento con concentrado de factores debe considerarse antes de procedimientos de diagnóstico invasivos como punción lumbar, determinación de gases en sangre arterial o endoscopia con biopsia.</p>	BPC					
<p>El uso de antifibrinolíticos podría indicarse como coadyuvante en extracciones dentarias únicas, colocación de implantes periodontales y cirugía periodontal.</p>	BPC					
<p>Para los pacientes con hemofilia A o B que se someten a una cirugía mayor, no es aconsejable el uso rutinario de tromboprofilaxis farmacológica, siempre considerando una evaluación individualizada.</p>	BPC					
<p>Los inhibidores deben evaluarse antes de la cirugía y cuando exista una respuesta subóptima al tratamiento en el período postoperatorio.</p>	BPC					
<p>Para el tratamiento del sangrado de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores de alta respuesta, se aconseja la utilización de las opciones terapéuticas disponibles (CCPa o rFVIIa) sobre la base de un manejo individualizado según las características clínicas y la respuesta del paciente.</p>	BPC					

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

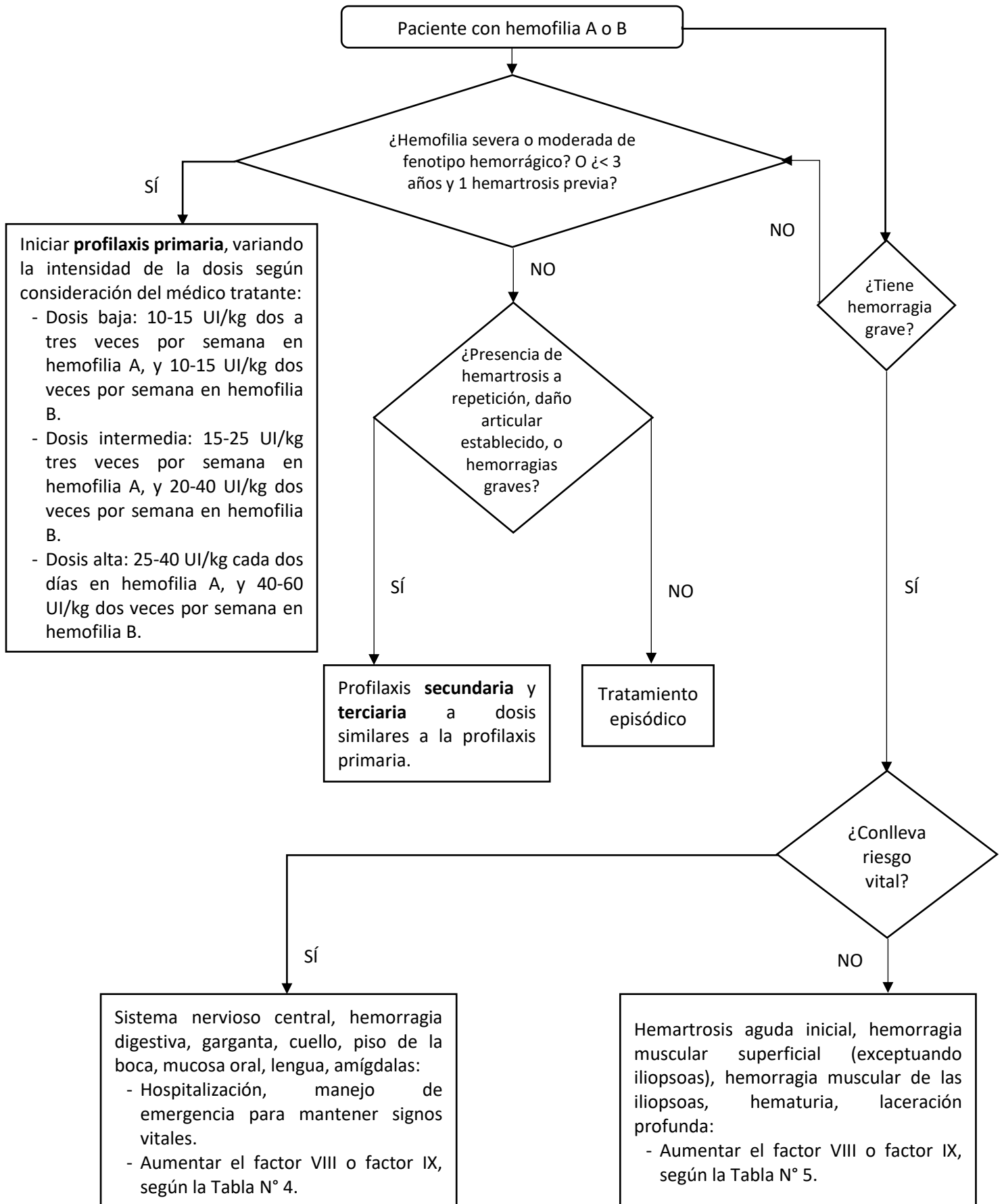
** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

II. Flujogramas

Flujograma para el diagnóstico de la hemofilia



Flujograma para la profilaxis y el manejo farmacológico de la hemofilia



III. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La Hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito, poco común, complejo de diagnosticar y tratar. Esta enfermedad está vinculada al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (hemofilia A) o del factor IX (FIX) (hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación (1).

La consecuencia principal de esta enfermedad es la discapacidad, y con ello el deterioro progresivo de la calidad de vida a una edad muy temprana, con limitación de posibilidades laborales y productivas. El abordaje integral de esta enfermedad permite mejorar la calidad de vida y la inclusión social y productiva de los ciudadanos (2).

La hemofilia requiere un manejo interdisciplinario y complejo, y los costos del diagnóstico y tratamiento de la hemofilia son altos. El Sistema de Salud Público Peruano (EsSalud, Ministerio de Salud, Fuerzas Armadas y Policiales) apunta a ser más eficiente en el uso de sus recursos. Por lo tanto, debe utilizar criterios de eficacia, seguridad y costo de oportunidad para el manejo de hemofilia, con la finalidad de entregar prestaciones de salud de calidad y basadas en la mejor evidencia disponible.

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud planteó por lo tanto la realización de una guía de práctica clínica (GPC) peruana para el manejo de hemofilia.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad, mejorar la capacidad funcional, y calidad de vida de las personas con hemofilia.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes adultos o niños con hemofilia A o B.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con hemofilia A o B.
 - La guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes hemofílicos, incluyendo médicos de atención primaria, hematólogos, internistas, pediatras, cirujanos, traumatólogos, emergencistas, intensivistas y odontólogos. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de emergencia, servicios o unidades de hematología, unidad de cirugía o traumatología, unidad de cuidados intensivos, servicio de odontología, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en Hemofilia.

El GEG se conformó con fecha de julio del 2021 y mediante Resolución de IETSI N° 057–IETSI-ESSALUD-2021. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietesi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Apellidos y nombres	Institución	Rol o profesión	Funciones
Herrera Cunti Celina	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Líder de la guía Especialista Clínico – médico hematólogo	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Bustanza Álvarez Adriana Janet	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Especialista Clínico – médico hematólogo	
Chumpitaz Anchiraico Gloria Antonieta	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Especialista Clínico – médico hematólogo	
Del Villar Alarcón Carmen Anita	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Especialista Clínico – médico hematólogo	
Ormeño Apaza Walter	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista Clínico – médico auditor	
Trujillo Cerna Maribel	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Especialista Clínico – médico hematólogo	
Yanac Ávila Rommel Luis	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista Clínico – médico hematólogo	
Díaz Robles David	Hospital Nacional Dos de Mayo	Especialista Clínico – médico hematólogo	
Loayza Urcia Nancy Elena	Hospital Nacional Dos de Mayo	Especialista Clínico – médico hematólogo	

Arauco Nava Pedro Antonio	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo	Especialista Clínico – médico hematólogo	
Quiñones Choque Willy Efrain	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo	Especialista Clínico – médico hematólogo	
Delgado Flores Carolina Jaqueline	IETSI, EsSalud	Metodóloga	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
García Gomero David Santiago	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Salvador Salvador Stefany	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.
Carrera Acosta Lourdes	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 24 meses previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del GEG cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante diciembre del 2020 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fue pacientes con hemofilia A o B
- El tópico de la GPC incluye diagnóstico o tratamiento
- La GPC fue publicada entre enero del 2015 y diciembre del 2020.
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura
- La GPC no es adaptada o adoptada
- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (<http://www.agreerust.org/agree-ii/>) (3). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (4).

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 06 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II:

- Srivastava, Alok, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, 2020, vol. 26, p. 1-158.
- Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica de hemofilia. Santiago: Minsal, 2020.
- The National Coagulation Centre (NCC). Adults with Haemophilia and Related Bleeding Disorders Acute Treatment Guidelines. Irlanda. 2019.
- IETSI. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia. Guía en Versión Extensa. GPC N°1. Perú, Julio 2016.
- PAI, M., et al. NHF-McMaster guideline on care models for haemophilia management. *Haemophilia*, 2016, vol. 22, p. 6-16.
- Gaviria Uribe, A., et al. Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores. Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Colombia. 2015.

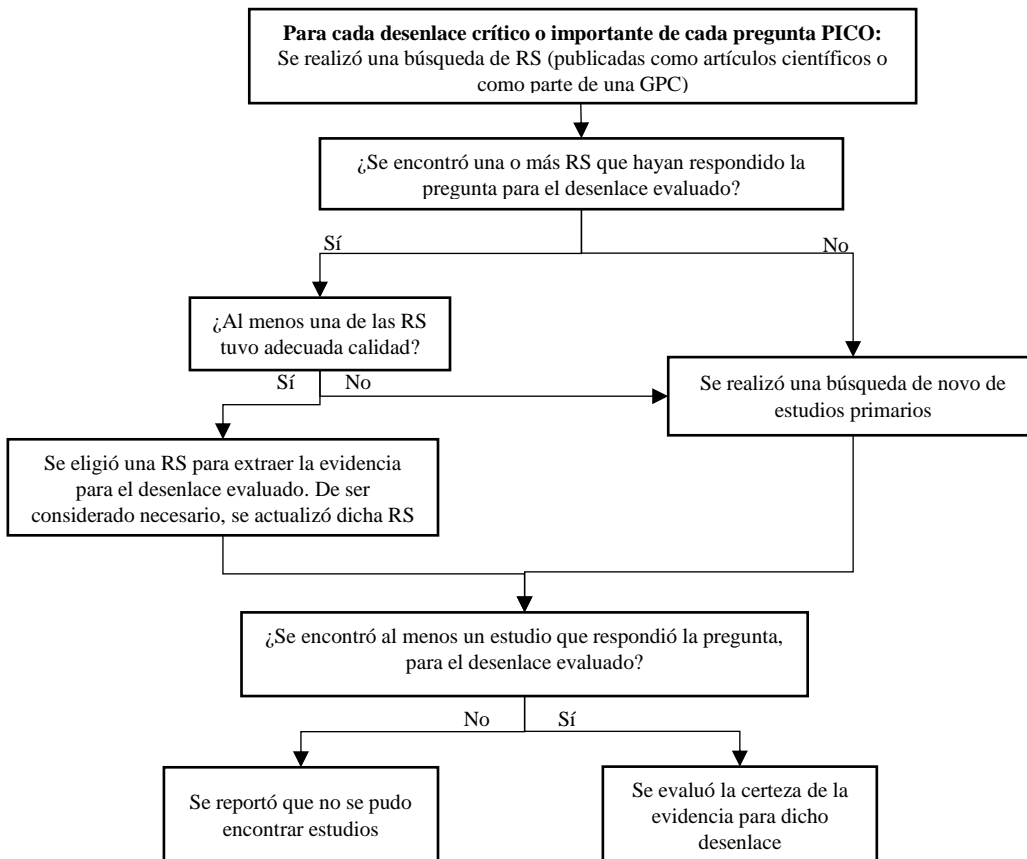
Sin embargo, el GEG consideró que, debido a la antigüedad de las GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo **II-d (búsqueda de GPC previas)**.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos a través de PubMed. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en PubMed. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (5), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada).
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios).
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia).

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se

realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.

- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (6).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (7).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (8).

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (9). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (10, 11) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (12).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), consideraciones de implementación (CI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados en nuestro contexto) y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Especialidad
Susy Bazán Ruiz	Hospital III “José Cayetano Heredia”- Red Asistencial Piura, EsSalud, Piura.	Médico especialista en hematología

Nombre	Institución	Especialidad
Carol Diaz Bardales	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima.	Médico especialista en hematología
Mayra Carolin Castillo Córdova	Hospital III “José Cayetano Heredia”- Red Asistencial Piura, EsSalud, Piura.	Médico especialista en hematología
Celina Herrera Cunti	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima.	Médico especialista en hematología
Maribel Trujillo Cerna	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima.	Médico especialista en hematología
Gloria Chumpitaz Anchiraico	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Red Prestacional Rebagliati, EsSalud, Lima.	Médico especialista en hematología
Rommel Yanac Ávila	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima.	Médico especialista en hematología
Walter Ormeño Apaza	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima.	Médico cirujano – Médico auditor
Willy Quiñonez Choque	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo. Red Asistencial Arequipa, EsSalud, Arequipa.	Médico especialista en hematología

Validación con tomadores de decisiones

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Gerencia Central
Jorge Cabello Gómez	Gerencia Central de Prestaciones de Salud, EsSalud
Irlanda Benavides Zúñiga	Gerencia Central de Salud y Prestaciones Económicas, EsSalud
Margot Blas Aedo	Gerencia Central de Prestaciones de Salud, EsSalud

Validación con Pacientes

Se realizó una reunión con personas que tienen el diagnóstico de hemofilia, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Se recogieron las observaciones de los pacientes, que fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con pacientes se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Guillermo Johann Pareja Cabrera	Presidente, Asociación Peruana de Hemofilia - ASPEH

José Gonzales Rojas	Miembro ASPEH
Ronald Robles	Miembro ASPEH
Noel Chávez	Miembro ASPEH
Víctor Nolasco	Miembro ASPEH

i. Revisión externa.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- Dr. Saúl Mendoza Ordoñez, Médico cirujano especialista en hematología, Miembro de la Sociedad Peruana de Hematología, Perú.
- Dr. Miguel Escobar, Médico especialista en hematología, Docente en la Universidad de Texas, Estados Unidos.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

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

Introducción

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

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

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

Búsqueda de la evidencia:

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

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

Puntos de BPC:

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

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

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

seguimiento de hemofilia sea realizada por personal adecuadamente capacitado.	conocimientos y experiencia en pruebas de laboratorio de coagulación, utilizando equipos y reactivos validados para este propósito específico.
---	--

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

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

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

Introducción

Uno de los aspectos más desafiantes del manejo de la hemofilia es el cuidado de un paciente que desarrolla un inhibidor (un anticuerpo dirigido contra el factor infundido que inhibe la función del factor) (19). Las personas que desarrollan inhibidores a menudo ya no pueden usar el reemplazo de factor para tratar el sangrado o para proporcionar profilaxis contra el sangrado (20). Para el dosaje de dichos anticuerpos se dispone de dos ensayos: el ensayo Bethesda clásico y el ensayo Nijmegen Bethesda que es una metodología modificada de la primera (21). Un resultado preciso del dosaje de inhibidores, permitiría una intervención oportuna con el inicio de terapia con agentes bypass (22). En tal contexto, se formuló revisar la evidencia disponible respecto al valor diagnóstico de ambas metodologías.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2.1	Pacientes con sospecha de inhibidores en hemofilia A o B	Nijmegen Bethesda / Bethesda	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de aparición de inhibidores • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Repetitividad: Bland Alman • Área bajo la curva • curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad • Falsos positivos • Falsos negativos • Verdaderos positivos • Verdaderos negativos

Búsqueda de RS:

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

Se encontró un estudio publicado como artículo científico: Meijer 2009 (23). A continuación, se resumen las características del estudio encontrado:

RS	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Periodo de ejecución	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Meijer 2009	Febrero 2021	2006-2008	<ul style="list-style-type: none"> • Repetitividad: Bland Alman • Falsos positivos • Falsos negativos

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Repetitividad: Método Bland Alman
 - Para este desenlace se contó con un estudio primario: Meijer 2009 (23).
 - Se decidió tomar como referencia el estudio Meijer 2009, por tener calidad aceptable.
 - Para repetitividad, el estudio de Meijer 2009, realizó una valoración con el Método de Bland Alman basado en un análisis de diferencias. El estudio tuvo las siguientes características:
 - La población estuvo constituida por muestras de pacientes con hemofilia (n=165) y sospecha de inhibidores.
 - Se utilizó como estándar una primera muestra con inhibidor título de 1,3 BU/mL.
 - El sesgo promedio entre las dos medidas fue insignificante (0,01 BU/mL).
 - La dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 1,273 - 1,254 BU/mL).
 - Se utilizó como estándar una segunda muestra con inhibidor título de 3,0 BU/mL.
 - El sesgo promedio entre las dos medidas fue insignificante (0,04 BU/mL).
 - La dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 2,385 - 2,314 BU/mL).
- Falsos positivos:
 - Para este desenlace se contó con un estudio primario: Meijer 2009 (23).
 - Se decidió tomar como referencia el estudio Meijer 2009, por tener calidad aceptable.
 - Para falsos positivos, el estudio de Meijer 2009, se utilizó una muestra control negativo con plasma inmunodepletado. El estudio tuvo las siguientes características:
 - **La población** estuvo constituida por muestras de pacientes con hemofilia (n=165) y sospecha de inhibidores. Se compararon estas muestras con las muestras de plasma inmunodepletado.
 - Los resultados falsos positivos del ensayo de Nijmegen fueron el 10%.
 - Los resultados falsos positivos del ensayo Bethesda fueron el 16%.
- Falsos negativos:
 - Para este desenlace se contó con un estudio primario: Meijer 2009 (23).
 - Se decidió tomar como referencia el estudio Meijer 2009, por tener calidad aceptable.
 - Para falsos negativos, el estudio de Meijer 2009, se utilizó una muestra control negativo con títulos bajos 0,9 BU/mL. El estudio tuvo las siguientes características:
 - **La población** estuvo constituida por muestras de pacientes con hemofilia (n=165) y sospecha de inhibidores. Se compararon estas muestras con las muestras de plasma con títulos bajos.
 - Los resultados falsos negativos del ensayo de Nijmegen fueron el 11%.
 - Los resultados falsos negativos del ensayo Bethesda fueron el 13%.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):




Autores: David García-Gomero Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Repetitividad: RS de Meijer 2009 (23). • Falsos positivos: RS de Meijer 2009 (23). • Falsos negativos: RS de Meijer 2009 (23). 				
Beneficios:				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Hallazgos	Certeza	Importancia
Repetitividad: Bland Alman	1 EO	Estándar: inhibidor título de 1,3 BU/mL. •El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,01 BU/mL. •Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 1,273 - 1,254 BU/mL). Estándar: inhibidor título de 3,0 BU/mL. •El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,04 BU/mL. •Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 2,385 - 2,314 BU/mL).	 MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Falsos positivos	1 EO	Los resultados falsos positivos del ensayo de Nijmegen fueron el 10%. Los resultados falsos positivos del ensayo Bethesda fueron el 16%.	 MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Falsos negativos	1 EO	Los resultados falsos negativos del ensayo de Nijmegen fueron el 11%. Los resultados falsos negativos del ensayo Bethesda fueron el 13%.	 MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
IC: Intervalo de confianza; EO: estudio observacional. Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se decidió bajar dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo: sesgo de revisión y sesgo de gold estándar imperfecto. b. Se decidió bajar un nivel de certeza por evidencia indirecta: no aborda población con hemofilia B.				

Tabla Evidence to Decision (EtD):

Presentación:

Pregunta 2: En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?	
Población:	Pacientes con hemofilia A o B con sospecha de inhibidores.
Prueba diagnóstica	Nijmegen Bethesda
Gold standard/ Reference standard	<ul style="list-style-type: none"> • Bethesda
Propósito	Dosaje de inhibidores
Consecuencias del resultado de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo: tratamiento con agentes bypass • Negativo: tratamiento con concentrado de factores
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Evaluación:

Exactitud de la prueba diagnóstica: ¿Qué tan exacta es la prueba diagnóstica?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy inexacto <input type="radio"/> Inexacto <input type="radio"/> Exacto <input type="radio"/> Muy exacto <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Estándar: inhibidor título de 1,3 BU/mL. •El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,01 BU/mL. Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 1,273 - 1,254 BU/mL). Estándar: inhibidor título de 3,0 BU/mL. •El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,04 BU/mL.	El GEG considera que, sobre la base de la evidencia encontrada, la precisión de las pruebas valoradas Nijmegen y Bethesda variaría sobre la base de los títulos de anticuerpos. A consideración del GEG, a menor título de inhibidores el ensayo

	•Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 2,385 - 2,314 BU/mL).	Nijmegen podría tener una mayor exactitud y a títulos más altos, ambas pruebas podrían ser intercambiables.												
Certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<ul style="list-style-type: none"> • Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">Desenlaces</td> <td style="text-align: center;">Certeza de la evidencia</td> <td style="text-align: center;">Importancia</td> </tr> <tr> <td>Repetitividad: Bland Alman</td> <td align="center">⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA</td> <td align="center">CRITICO</td> </tr> <tr> <td>Falsos positivos</td> <td align="center">⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA</td> <td align="center">IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Falsos negativos</td> <td align="center">⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA</td> <td align="center">IMPORTANTE</td> </tr> </table>	Desenlaces	Certeza de la evidencia	Importancia	Repetitividad: Bland Alman	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICO	Falsos positivos	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE	Falsos negativos	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE	El GEG considera que la certeza de evidencia para este desenlace, según lo valorado, es muy baja.
	Desenlaces	Certeza de la evidencia	Importancia											
	Repetitividad: Bland Alman	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICO											
	Falsos positivos	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE											
Falsos negativos	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE												
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<ul style="list-style-type: none"> ○ No • Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí 		El GEG considera que probablemente no, los desenlaces sean importantes para los pacientes, puesto que no se tiene información sobre sensibilidad, especificidad o valores predictivos.												
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador • Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG considera que probablemente el balance de efectos favorece a la intervención: ensayo Nijmegen, especialmente en el contexto de títulos bajos de anticuerpos.												
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos elevados ○ Costos moderados • Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	Costo aproximado ensayo Nijmegen: S/. 104.00 Costo aproximado ensayo Bethesda: S/. 95.00	El GEG considera que los costos y ahorros serían insignificantes debido a que, aproximadamente, ambas pruebas tendrían una diferencia de 20 soles y el número de pacientes en el sistema de salud no es muy grande.												
Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ○ Probablemente reducido • Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG considera que probablemente el impacto en la equidad es similar en ambas pruebas, debido a que las metodologías estarían disponibles en los principales centros donde se trata a los pacientes con hemofilia.												

Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que probablemente la aceptabilidad es similar en ambas pruebas para el personal de salud y los pacientes.

Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que todas las pruebas son factibles de implementar.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
EXACTITUD DIAGNÓSTICA	Muy inexacto	Inexacto		Exacto	Muy exacto	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente e ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente si	Si	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente si	Si	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL:	Recomendación fuerte en contra de la prueba	Recomendación condicional en contra de la prueba		Recomendación fuerte a favor la prueba	Recomendación condicional a favor de la prueba	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El GEG consideró que la exactitud de las pruebas sería similar; sin embargo, podría ser mayor para Nijmegen Bethesda en el contexto de títulos bajos de anticuerpos. El ensayo Nijmegen Bethesda podría tener menores daños por tener menos falsos positivos y falsos negativos. Por tal motivo, se decidió emitir una recomendación a favor del ensayo Nijmegen.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que, la certeza de evidencia es muy baja, la implementación de la intervención es factible y sería aceptada por médicos y pacientes. Por tal motivo, se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B con sospecha de inhibidores, sugerimos utilizar el ensayo Nijmegen Bethesda para confirmar el diagnóstico de presencia de inhibidores.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica respecto a las indicaciones de la prueba de inhibidores. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En los siguientes casos indicar la prueba de inhibidores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De manera periódica, a los pacientes recién diagnosticados con hemofilia A o B, al menos cada 6-12 meses después de iniciar terapia de reemplazo con concentrado de factor de coagulación (CFC), y luego anualmente. Ello considerando exámenes de detección más frecuentes para hemorragias recurrentes o articulaciones diana que ocurren a pesar del reemplazo estándar de factor. • A los pacientes con hemofilia A o B que reciben CFC durante más de 5 días consecutivos, dentro de las 4 semanas posteriores a la última infusión. • A los pacientes con hemofilia A o B que tienen una respuesta deficiente o nula a la terapia de reemplazo con CFC adecuada, o que tienen una

	<p>recuperación o vida media del factor menor de lo esperado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A los pacientes con hemofilia A o B que se someten a cirugía o en una respuesta postoperatoria subóptima a la terapia de reemplazo con CFC. • A los pacientes con hemofilia B que desarrollan una reacción alérgica a la terapia con Factor IX, incluida la anafilaxia o el síndrome nefrótico.
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre los factores de riesgo para la presencia de inhibidores, para tal fin, considerando el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) se puntualizan los factores de riesgo más descritos en la literatura.</p>	<p>En los pacientes con hemofilia A, otros posibles factores de riesgo para la presencia de inhibidores son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raza: ascendencia africana negra o ascendencia hispana, • Historia familiar de inhibidores • Genotipo o genes inmunorreguladores, • Severidad de la hemofilia: hemofilia severa, • Uso intensivo de concentrado de factores de coagulación, • Es controversial la hipótesis de que el antecedente de uso de concentrado de factores derivados del plasma o recombinantes sea un factor de riesgo para el desarrollo de inhibidores.
<p>El GEG consideró, según lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15), que es importante definir la presencia de anticoagulante lúpico en todo paciente con hemofilia y sospecha de inhibidores.</p>	<p>Los inhibidores funcionales de la hemostasia que se encuentran con más frecuencia son los anticoagulantes lúpicos, que no están dirigidos contra factores de coagulación específicos y cuya presencia debe excluirse antes de la prueba de inhibidor de factor específico.</p>
<p>El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica respecto a los límites de cuantificación del ensayo Nijmegen-Bethesda. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>El límite de cuantificación del ensayo del inhibidor de Nijmegen-Bethesda FVIII es de alrededor de 0,6 UB/mL. Un título de inhibidor de $\geq 0,6$ UB/mL debe considerarse clínicamente significativo en la hemofilia A y de 0,3 UB/mL en la hemofilia B.</p>
<p>El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica respecto a las definiciones de inhibidores de alta y baja respuesta. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>Un inhibidor de respuesta baja es un inhibidor $\leq 5,0$ UB, mientras que un inhibidor de respuesta alta es un inhibidor $> 5,0$ UB.</p>

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

Introducción:

Para optimizar el tratamiento y la toma de decisiones sea racional desde el punto de vista económico se requieren pruebas científicas objetivas, tanto de corto como de largo plazo, de los resultados del régimen de tratamiento. Los instrumentos de la valoración de la salud articular, tanto genéricos como específicos para la hemofilia, permiten evaluar la naturaleza de las discapacidades físicas y las limitaciones funcionales, y su impacto en la vida de las personas con hemofilia y sus familiares (2).

En hemofilia, el estado de las articulaciones y grupos musculares específicos, valorados tanto clínica como radiológicamente, se refiere a la valoración de la estructura corporal, que engloba las estructuras anatómicas y partes corporales, tales como órganos, extremidades y sus componentes; y la función corporal que evalúa las funciones fisiológicas de estos sistemas, tales como rango de movimiento, fuerza y estabilidad articular (15).

Actualmente, existe una gran variedad de herramientas que permiten la valoración de la salud articular. Esta valoración puede realizarse mediante un examen físico, o a través del uso de imágenes por radiografía, resonancia magnética, o ultrasonido; los cuales permiten completar cuestionarios que puntúan las articulaciones diana evaluadas en las pruebas por imágenes. En vista, de la amplia gama de herramientas para la valoración de la salud articular, se plantea la siguiente pregunta clínica, para la implementación de la herramienta más óptima.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Población	Prueba índice / Prueba de referencia	Desenlaces
3.1	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B	Herramientas para valorar salud articular*	<ul style="list-style-type: none"> • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Área bajo la curva • Curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad

(*) **Herramientas para valorar salud articular:** Examen físico (puntaje de articulaciones ortopédicas de la FMH / Escala de Gilbert, Examen físico de Colorado (CPE), Puntuación conjunta de Petrini (PJS) / Puntuación de Estocolmo, Puntaje de salud de las articulaciones de la hemofilia (HJHS) versión 1.0, 2.0, 2.1); Imágenes por radiografía (Puntuación de Petterson, Puntuación de Arnold Hilgartner); Imágenes por resonancia magnética (Puntaje progresivo de América del Norte / Puntaje de Denver, Puntaje de resonancia magnética progresiva, Puntaje Europeo aditivo, Puntaje de resonancia magnética compatible, Escala IPSP MRI (grupo de estudio de profilaxis internacional); Imágenes por ultrasonido (HEAD-US -detección temprana de artropatía por hemofilia- con ultrasonido, todas las escalas de ultrasonido disponibles).

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N°1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**). Sin embargo, no se encontró ninguna RS, que se ajuste a nuestra pregunta PICO o que valorará los desenlaces previamente especificados. Por ese motivo, el GEG decidió emitir cuatro puntos de buena práctica clínica al respecto.

Puntos de BPC:

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante incluir el puntaje de salud articular para la hemofilia (HJHS, por su sigla en inglés), dado que es el mejor instrumento estudiado para el examen físico, tanto de niños como de adultos. El mismo que sugiere la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B, para evaluar la salud articular (estructura y función corporal), utilizar el puntaje de salud articular de la hemofilia (HJHS 2.1) en población pediátrica y adulta. (Ver HJHS 2.1; página 174; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).</p>
<p>El GEG consideró necesario incluir un instrumento que permita la evaluación imagenológica de la estructura articular, para ello se sugiere el puntaje radiológico de Pettersson, en el mismo sentido que la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15). No obstante, el GEG consideró necesario precisar que de ser necesaria una evaluación temprana es preferible utilizar un instrumento de mayor sensibilidad.</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación imagenológica de la estructura articular, utilizar el puntaje radiológico de Pettersson. (Ver Puntaje radiológico de Pettersson; página 175; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para la evaluación de los cambios articulares tempranos, es preferible utilizar instrumentos con mayor sensibilidad, como resonancia magnética nuclear (RMN).
<p>El GEG consideró importante también incluir un instrumento que permita la evaluación de la artropatía hemofílica, la cual valora la presencia de derrames articulares, enfermedad articular temprana y enfermedad articular subclínica. Para dicho fin, se sugiere el uso de la detección temprana de artropatía por hemofilia (HEAD-US), en el mismo sentido que la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B, para evaluar la artropatía hemofílica (derrames articulares, enfermedad articular temprana y enfermedad articular subclínica), utilizar los sistemas de puntuación por ecografía (HEAD-US). (Ver HEAD-US; página 177; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).</p>
<p>El GEG consideró además utilizar la ecografía musculoesquelética (MSKUS), la cual permite realizar una evaluación diferenciada de la artropatía hemofílica dolorosa. Para dicho fin, se sugiere el uso de la detección temprana de artropatía por hemofilia (HEAD-US), en el mismo sentido que la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>Para la evaluación clínica de la artropatía hemofílica dolorosa en los pacientes con hemofilia, utilizar ecografía musculoesquelética (MSKUS), dado que puede diferenciar el diagnóstico entre hemorragias articulares/musculares e inflamación articular/otros síndromes dolorosos regionales.</p>

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

Introducción:

Para la valoración del sangrado en los pacientes con hemofilia, es necesario el estudio mediante imágenes, ya sea a través de la ecografía, resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía, u otros. Con la finalidad de identificar la zona del sangrado, y tomar las medidas terapéuticas necesarias para reducir el sangrado; así también, para posteriores valoraciones periódicas del estado articular, condición de la membrana sinovial, y evitar complicaciones, pérdida de la funcionalidad (15).

La RMN es posiblemente la medida más sensible de la estructura articular, pero resulta costosa, tardada, y en caso de estudio de imágenes en niños difícil de realizar, dado que, usualmente para conseguir una imagen óptima podría requerirse de sedación la del infante. La ecografía es una prueba diagnóstica útil, y económica en comparación de la RMN (15). Por este motivo, es necesario valorar si el estudio de imágenes mediante ecografía, para identificar el sangrado articular, podría resultar útil en comparación con la RMN.

Por otro lado, el estudio de imágenes mediante tomografía computarizada (TC), es un estudio sensible, que proporciona información más detallada que una radiografía convencional, sin embargo, resulta costoso. En la siguiente pregunta clínica, planteamos valorar la prueba diagnóstica de ecografía, RMN, y TC; para detectar el sangrado intracraneal, intrabdominal o intramuscular, con la finalidad de identificar cual es la más óptima, en cada escenario diagnóstico.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Esta pregunta clínica tuvo dos preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.1	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con sospecha de sangrado articular	Ecografía / Resonancia magnética nuclear	<ul style="list-style-type: none"> • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Área bajo la curva • Curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad
4.2	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con sospecha de sangrado intracraneal o intrabdominal o intramuscular	Ecografía o tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear / Ecografía o tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear	<ul style="list-style-type: none"> • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Área bajo la curva • Curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad

Búsqueda de RS:

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

Para la subpoblación de pacientes de hemofilia con sospecha de sangrado articular se encontró una RS publicada como artículo científico: Ligocki 2017 (24). A continuación, se resume las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Ligocki 2017	9/16	Marzo 2016	4 EO (transversal)	<ul style="list-style-type: none"> • Área bajo la curva • Sensibilidad • Especificidad • Correlación

Por otro lado, para la subpoblación de pacientes con hemofilia con sospecha de sangrado intracraneal o intrabdominal o intramuscular, no se encontró ninguna RS, que se ajuste a nuestra pregunta PICO o que valorará los desenlaces previamente especificados, por ese motivo el GEG decidió emitir dos puntos de buena práctica clínica al respecto.

Evidencia por cada desenlace:

PICO 4.1: Subpoblación pacientes con hemofilia con sospecha de sangrado articular

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Área bajo la curva:
 - Para este desenlace se contó con una RS: de Ligocki 2017 (24).
 - Para este desenlace, la RS de Ligocki 2017 incluyó 01 EO (n=31) transversal retrospectivo. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B (actividad del factor VIII / IX de ≤ 5 u/dL) o von Willebrand III, entre 6 a 60 años de edad, en los Estados Unidos. Los pacientes incluidos fueron aquellos pacientes con más de dos hemorragias de por vida en tobillos, rodillas, codos. Los estudios de imágenes se realizaron al menos 4 semanas después de la hemartrosis para permitir la resolución completa de una hemorragia aguda, con el fin de maximizar la precisión de los resultados de las imágenes.
 - **El escenario clínico** fue dentro del ámbito hospitalario.
 - **La prueba de diagnóstica con RMN**, fue el *gold standard*. Estas imágenes de adquirieron con un escáner 3,0T GE (General electric), utilizando una bobina de extremidad lineal de un solo canal. Se utilizó un agente de contraste paramagnético a una concentración de 0,1mM/kg. La hipertrofia sinovial se definió como áreas de tejido intraarticular anormal con una intensidad de señal intermedia o baja en las imágenes ponderadas en T1 que no se correspondían con la intensidad de señal alta similar a un fluido en las imágenes ponderadas en T2.
 - **La prueba diagnóstica con ecografía** fue la prueba índice. Las imágenes se adquirieron utilizando un escáner IU22 y un transductor de matriz de fase lineal L12-5. La hipertrofia sinovial se definió como un grosor sinovial mayor de 2 mm en la ecografía en escala de grises.

- **El desenlace** se definió como el área que posee un valor comprendido entre 0,5 y 1; donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminatoria diagnóstica.
- Sensibilidad:
 - Para este desenlace se contó con una RS: de Ligocki 2017 (24).
 - Para este desenlace, la RS de Ligocki 2017 incluyó 01 EO (n=55) transversal retrospectivo. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B grave (actividad del factor VIII / IX de <1 UI/kg) o von Willebrand III, entre 5 a 17 años de edad, de Canadá y la India. Los pacientes incluidos fueron aquellos con disposición de exámenes sin sedación, y con antecedentes de al menos una hemorragia previa documentada en la rodilla o tobillo. Se excluyeron a los pacientes con comorbilidades que podrían causar hallazgos osteoarticulares, y de este modo confundir los hallazgos articulares.
 - **El escenario clínico** fue dentro del ámbito hospitalario.
 - **La prueba de diagnóstica con RMN**, fue el *gold standard*. Estas imágenes de adquirieron con una bobina de rodilla de ocho canales en una unidad de 1,5 T en centro 1, y una bobina de rodilla de alta resolución de 15 canales en una unidad de 1,5T.
 - **La prueba diagnóstica con ecografía** fue la prueba índice. Las imágenes se obtuvieron en escala de grises en posición supina y prona.
 - **El desenlace** se definió como la probabilidad de que un sujeto enfermo tenga un resultado positivo con la prueba diagnóstica.
- Especificidad:
 - Para este desenlace se contó con una RS: de Ligocki 2017 (24).
 - Para este desenlace, la RS de Ligocki 2017 incluyó 01 EO (n=55) transversal retrospectivo. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, gold standard y prueba índice**, fueron descritos en el desenlace de sensibilidad.
 - **El desenlace** se definió como la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo con la prueba diagnóstica.
- Correlación:
 - Para este desenlace se contó con una RS: de Ligocki 2017 (24).
 - Para este desenlace, la RS de Ligocki 2017 incluyó 03 EO (n=132) transversal retrospectiva. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B moderada o grave, o von Willebrand III, entre 4 a 82 años de edad, de los Estados Unidos, España.
 - **El escenario clínico, gold standard y prueba índice**, fueron descritos en los desenlaces previos.
 - **El desenlace** se definió como la medida de dependencia lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas, donde r igual a 1 significa que existe una correlación positiva perfecta, y r igual a 0 no existe correlación.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autores: Carolina Delgado-Flores</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Área bajo la curva (AUC): RS de Ligocki 2017 (24). • Sensibilidad: RS de Ligocki 2017 (24). • Especificidad: RS de Ligocki 2017 (24). • Correlación: RS de Ligocki 2017 (24). 				
Hallazgos:				
Desenlaces	Número y Tipo de estudios (participantes)	Hallazgos	Certeza	Importancia
Área bajo la curva (AUC)	1 EO (n=31)	Se detectó sinovitis clínicamente activa que exhibía recientes episodios hemorrágicos en los pacientes que habían sido evaluados con ecografía (AUC: 99%; p<0,0001).	⊕○○○ MUY BAJA ^a	CRITICO
Sensibilidad	1 EO (n=55)	Se detectó alta sensibilidad >92% para evaluar hipertrofia sinovial, y hemosiderina en tobillos y rodillas. Para detectar pequeñas cantidades de líquido en tobillos 70% y en rodillas 93%. En anomalías osteocondrales en tobillos (86 a 100%) y rodillas (12% a 100%); quistes subcondrales en tobillos (> 85%) y rodillas (12%).	⊕○○○ MUY BAJA ^a	CRITICO
Especificidad	1 EO (n=55)	Especificidad para evaluar hemartrosis en tobillos (100%; IC 95%: 86 – 100%) y rodillas (90%; IC 95%: 56 – 100%); quistes subcondrales en tobillos (100%; IC 95%: 85 – 100%) y rodillas (100%; IC 95%: 63 – 100%). Anomalías osteocondrales y de tejidos blandos en rodillas (100%; IC 95%: 16 – 100%).	⊕○○○ MUY BAJA ^a	CRITICO
Correlación	3 EO (n=132)	Correlación aceptable entre ecografía y RMN >70%: en mediciones del espesor sinovial y vascularización sinovial, hemartrosis, hipertrofia sinovial, erosión del cartílago.	⊕○○○ MUY BAJA ^a	IMPORTANTE
<p>EO: Estudio Observacional; IC95%: Intervalo de confianza; RMN: Resonancia magnética nuclear.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó por imprecisión, el número de participantes por desenlace n < 200.</p>				

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 4. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es el estudio de imágenes de elección para la valoración de sangrado?	
Población:	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con sospecha de sangrado articular.
Prueba diagnóstica	Ecografía
Gold standard/ Reference standard	• Resonancia magnética nuclear
Propósito	Diagnóstico de sangrado articular
Consecuencias del resultado de la prueba	• Positivo: Evaluar posibilidad de continuar con tratamiento con CFC. • Negativo: Evaluar la clínica del paciente, y descartar otra enfermedad
Escenario:	Segundo y tercer nivel de atención - EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Evaluación:

Exactitud de la prueba diagnóstica: ¿Qué tan exacta es la prueba diagnóstica?						
Juicio		Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy inexacto <input type="radio"/> Inexacto <input checked="" type="radio"/> Exacto <input type="radio"/> Muy exacto <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Prueba	N° de estudios	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	La evidencia presentada resume la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para la prueba diagnóstica con ecografía. El GEG consideró que esta prueba de imágenes fue exacta para evaluar la sospecha del sangrado, permitiendo identificar hipertrofia sinovial y hemosiderina, hemartrosis, quistes subcondrales y líquidos en las articulaciones, esto teniendo como prueba de referencia la RMN.
		Ecografía	01 EO	>92% (hipertrofia sinovial y hemosiderina) 70% (líquido en tobillos) 93% (líquido en rodillas) >85% (quistes subcondrales en tobillos)	Hemartrosis en tobillos 100% (IC95%: 86-100%), y rodillas 90% (IC95%: 56-100%). Quistes subcondrales en tobillos 100% (IC95%: 85-100%).	
Certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?						
Juicio		Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios		Desenlaces	Certeza de la evidencia	Importancia	La certeza de la evidencia según GRADE para la prueba valorada fue muy baja, certeza que será adoptada para la recomendación.	
		AUC	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICO		
		Sensibilidad	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICO		
		Especificidad	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICO		
		Correlación	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANCIA		
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?						
Juicio		Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí						El GEG consideró que probablemente se han evaluado todos los desenlaces que son importantes para los pacientes.
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)						
Juicio		Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce						El GEG consideró que los desenlaces evaluados, evidencian que la ecografía tiene un óptimo performance para detectar el sangrado articular. Por ello, se consideró que el balance favorece a la prueba índice.
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?						
Juicio		Evidencia				Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input checked="" type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Precios según el tarifario institucional del INEN (25): Ecografía: S/. 50.00 Resonancia magnética: S/. 760.00</p>	<p>Según la evidencia presentada, que es una aproximación de los precios para cada estudio de imágenes dentro de nuestra institución, la ecografía resulta ser mucho más económica en comparación con la prueba de resonancia magnética nuclear, por ello el GEG consideró que con su uso se conseguirían ahorros extensos.</p>
<p>Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)</p>		
<p align="center">Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input checked="" type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p align="center">Evidencia</p>	<p align="center">Consideraciones adicionales</p> <p>El GEG considera que el uso de la ecografía para detectar el sangrado articular generaría un incremento en la equidad, dado que existen mayor cantidad de ecógrafos, para realizar esta prueba diagnóstica, que un equipo de resonancia magnética nuclear.</p>
<p>Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>		
<p align="center">Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p align="center">Evidencia</p>	<p align="center">Consideraciones adicionales</p> <p>Profesionales de la salud: El personal de salud estuvo de acuerdo con utilizar la ecografía como prueba diagnóstica del sangrado articular. Mencionaron que para mejorar la performance del estudio es necesario contar con el personal profesional debidamente capacitado y entrenado.</p> <p>Pacientes: Los pacientes también aceptarían el uso de la ecografía como prueba diagnóstica para detectar el sangrado articular, especialmente en la población pediátrica.</p>
<p>Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?</p>		
<p align="center">Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p align="center">Evidencia</p>	<p align="center">Consideraciones adicionales</p> <p>El GEG consideró que la prueba índice es factible, dado que, esta se encuentra en la mayoría de los centros nivel II y III dentro de nuestra institución, y está debidamente equipado. No obstante, el GEG recomienda realizar entrenamientos a los ecografistas para una mejor detección de estos eventos.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
EXACTITUD DIAGNÓSTICA	Muy inexacto	Inexacto		Exacto	Muy exacto	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente e ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente si	Si	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente si	Si	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL:	Recomendación fuerte en contra de la prueba	Recomendación condicional en contra de la prueba		Recomendación fuerte a favor la prueba	Recomendación condicional a favor de la prueba	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El GEG consideró que la exactitud diagnóstica de la prueba de imágenes con ecografía fue muy óptima. Por este motivo, se optó por emitir una recomendación a favor.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que, dado que la certeza de la evidencia fue muy baja, y estuvo basada en pocos estudios, todos observacionales; aún es necesaria la evaluación clínica del paciente, examen físico y funcional por parte del especialista, para que se indique la prueba diagnóstica más adecuada para descartar sangrado articular. Por ello, se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación imagenológica del sangrado articular, sugerimos utilizar la ecografía doppler de alta resolución de energía o la ecografía tipo poder.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

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

Justificación	Punto de Buena Práctica Clínica														
<p>El GEG consideró emitir la siguiente BPC, para señalar que se debe realizar además de los estudios de imágenes una evaluación de la historia clínica, examen físico, estado funcional y evaluación del dolor, en concordancia con la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>La evaluación del sangrado articular además debe incluir revisión de la historia clínica, examen físico, estado funcional y evaluación del dolor.</p>														
<p>El GEG consideró necesario emitir la siguiente BPC, con la finalidad de recomendar el estudio de imágenes más adecuado según la zona de sangrado, de acuerdo lo establecido en la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>Ante la sospecha de sangrado en las diferentes zonas corporales, considerar la evaluación médica, tratamiento farmacológico inmediato y hospitalización del paciente. Para el apoyo diagnóstico de imágenes y seguimiento, dependiendo de la zona de sangrado, utilizar las siguientes alternativas imagenológicas:</p> <p style="text-align: center;">Tabla N° 2. Diagnóstico imagenológico, según la zona de sangrado.</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Zona de sangrado</th> <th style="text-align: center;">Evaluación imagenológica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sangrado intracraneal y/o traumatismo craneal, o sangrado en el sistema nervioso central</td> <td>Tomografía computarizada o resonancia magnética.</td> </tr> <tr> <td>Sangrado abdominal</td> <td>Ecografía y/o tomografía computarizada.</td> </tr> <tr> <td>Sangrado gastrointestinal</td> <td>Endoscopia e imágenes radiológicas.</td> </tr> <tr> <td>Sangrado intramuscular</td> <td>Ecografía musculoesquelética.</td> </tr> <tr> <td>Sangrado de iliopsoas</td> <td>Ecografía, tomografía computarizada, o resonancia magnética.</td> </tr> <tr> <td>Sangrado de tejidos blandos, y signos de posible pseudo-tumor</td> <td>Imágenes radiológicas, ecografía, resonancia magnética, o tomografía computarizada; según corresponda.</td> </tr> </tbody> </table>	Zona de sangrado	Evaluación imagenológica	Sangrado intracraneal y/o traumatismo craneal, o sangrado en el sistema nervioso central	Tomografía computarizada o resonancia magnética.	Sangrado abdominal	Ecografía y/o tomografía computarizada.	Sangrado gastrointestinal	Endoscopia e imágenes radiológicas.	Sangrado intramuscular	Ecografía musculoesquelética.	Sangrado de iliopsoas	Ecografía, tomografía computarizada, o resonancia magnética.	Sangrado de tejidos blandos, y signos de posible pseudo-tumor	Imágenes radiológicas, ecografía, resonancia magnética, o tomografía computarizada; según corresponda.
Zona de sangrado	Evaluación imagenológica														
Sangrado intracraneal y/o traumatismo craneal, o sangrado en el sistema nervioso central	Tomografía computarizada o resonancia magnética.														
Sangrado abdominal	Ecografía y/o tomografía computarizada.														
Sangrado gastrointestinal	Endoscopia e imágenes radiológicas.														
Sangrado intramuscular	Ecografía musculoesquelética.														
Sangrado de iliopsoas	Ecografía, tomografía computarizada, o resonancia magnética.														
Sangrado de tejidos blandos, y signos de posible pseudo-tumor	Imágenes radiológicas, ecografía, resonancia magnética, o tomografía computarizada; según corresponda.														

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

Introducción

La hemofilia causa hemorragia, principalmente hemartrosis, lo cual representa hasta el 80% de las hemorragias. Esta con frecuencia es dolorosa, físicamente debilitante y puede conducir a la discapacidad permanente (26). Para prevenir el sangrado en estos pacientes, se administra tratamiento profiláctico o episódico con concentrados de factor de coagulación.

La terapia **episódica** o “a demanda” se refiere a la administración del factor de coagulación como respuesta ante la presencia de sangrado (15, 27). Por otro lado, la terapia **profiláctica** se define como la administración intravenosa periódica de factor de coagulación en ausencia de hemorragia, lo cual permitiría reducir la hemorragia y sus complicaciones a largo plazo como la artropatía crónica, especialmente en casos de hemofilia grave (28).

Las recomendaciones de las guías disponibles se basan principalmente en consensos de expertos o revisiones sistemáticas con serias limitaciones. Las GPC de países de ingresos bajos o medios como el Perú (2) y Colombia (29) se ha llegado a recomendar el uso de la terapia episódica, considerando que los costos y cargas de la profilaxis son altos. En ese sentido, con esta pregunta clínica se busca actualizar la evidencia disponible, y evaluar los efectos y costos del tratamiento con factor de coagulación en pacientes con hemofilia.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5.1	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B sin inhibidores	Tratamiento profiláctico (a dosis baja, intermedia, o alta) / Tratamiento episódico o a demanda	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Tasa anualizada de sangrado (TAS) • Tasa anualizada de hemorragia articular (TAHA) • Puntaje de salud articular con hemofilia-2.1 (HJHS 2.1) • Puntuación de Petterson • Detección temprana de artropatía por hemofilia con ultrasonido (HEAD - US) • Calidad de vida • Eventos adversos
5.2	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con inhibidores	Tratamiento profiláctico a dosis baja, intermedia, o alta) / Tratamiento episódico o a demanda	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Tasa anualizada de sangrado (TAS) • Tasa anualizada de hemorragia articular (TAHA) • Puntaje de salud articular con hemofilia-2.1 (HJHS 2.1) • Puntuación de Petterson

			<ul style="list-style-type: none"> • Detección temprana de artropatía por hemofilia con ultrasonido (HEAD - US) • Calidad de vida • Eventos adversos
--	--	--	---

Búsqueda de RS:

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

Se encontraron tres RS potenciales, dos RS en pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores (Iorio 2011, O'Hara 2018) y una RS en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores (Chai-Adisaksopha 2017).

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
5.1 Pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores				
Iorio 2011	16/16	Febrero 2011	2 ECA 4 ECA, diseño cruzado	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado • Puntuaciones de dolor • Puntaje radiológico articular o mediciones radiológicas o descripciones de daño articular • Puntuación de la articulación ortopédica • Puntuación articular radiológica o función articular clínica • Calidad de vida
O'Hara 2018	5/16	Diciembre 2016	1 ECA 19 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado • Tasa anualizada de hemorragia articular • Puntuación de Pettersson radiográfica • Calidad de vida
5.2 Pacientes con hemofilia A o B con inhibidores				
Chai-Adisaksopha 2017	15/16	Febrero 2017	3 ECA 1 ECA, diseño cruzado	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos hemorrágicos generales (por mes) • Tasa anualizada de sangrado • Tasa anualizada de hemorragia articular • Calidad de vida (CV) (escalas validadas genéricas y específicas incluyendo EQ-5D, Haem-A-QoL, Haemo-QoL) • Eventos adversos

Se decidió realizar una búsqueda de novo de ECA desde enero del 2011 hasta junio 2021 (**Anexo N° 2**) en la subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores, debido a que la RS de O'Hara 2018 tenía una calidad metodológica críticamente baja (AMSTAR 5/16) e incluyó un solo ECA en la RS; y debido a que la RS de Iorio 2011 incluyó dos ECA con más de diez años de antigüedad. Producto de esta búsqueda e incluidos los dos estudios previos, se encontraron seis ECA: Verma 2016 (30), Chozie 2019 (31), Manco-Johnson 2007 (32), Gringeri 2011 (33), Manco-Johnson 2017 (34), Kavakli 2015 (35). A continuación, se describen los desenlaces críticos o importantes evaluados por los ECA:

ECA	Desenlaces críticos o importantes evaluados por el ECA
Verma 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado • Tasa anualizada de hemorragia articular • Puntaje de salud articular con hemofilia-2.1 (HJHS 2.1) • Puntuación de Petterson • Eventos adversos
Chozie 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado • Tasa anualizada de hemorragia articular • Puntaje de salud articular con hemofilia-2.1 (HJHS 2.1) • Detección temprana de artropatía por hemofilia con ultrasonido (HEAD - US)
Manco-Johnson 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado • Tasa anualizada de hemorragia articular • Evaluación de resonancia magnética • Hallazgos radiográficos • Eventos adversos
Gringeri 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado • Tasa anualizada de hemorragia articular • Hallazgos radiográficos • Calidad de vida • Eventos adversos
Manco-Johnson 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado • Tasa anualizada de hemorragia articular • Evaluación de resonancia magnética • Hallazgos radiográficos • Evaluación de la salud articular (CAJAS) • Calidad de vida • Puntuación del dolor • Eventos adversos
Kavakli 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado • Tasa anualizada de hemorragia articular • Eventos adversos

Evidencia por cada desenlace:

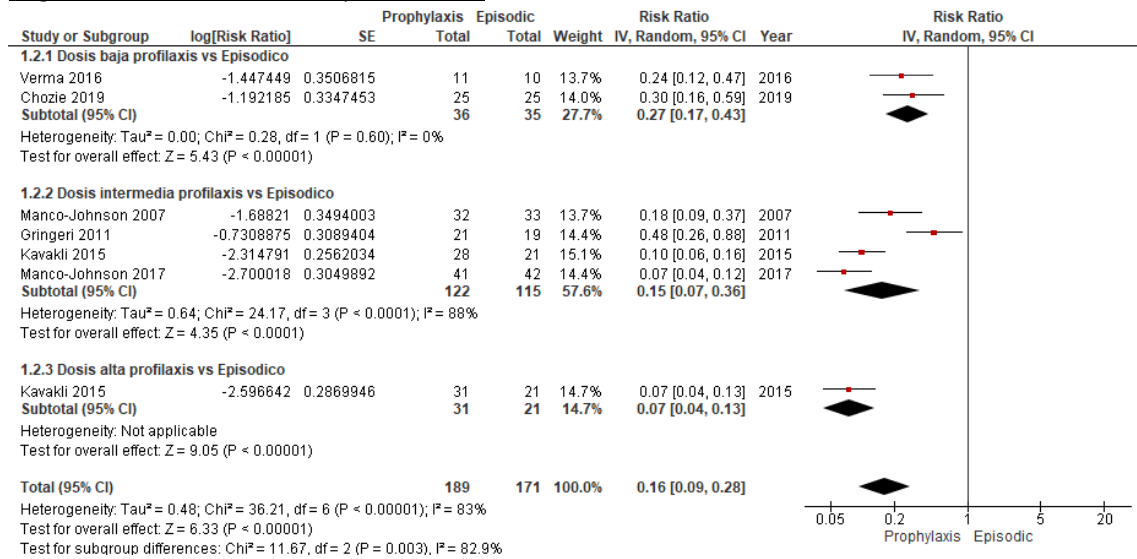
PICO 5.1: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

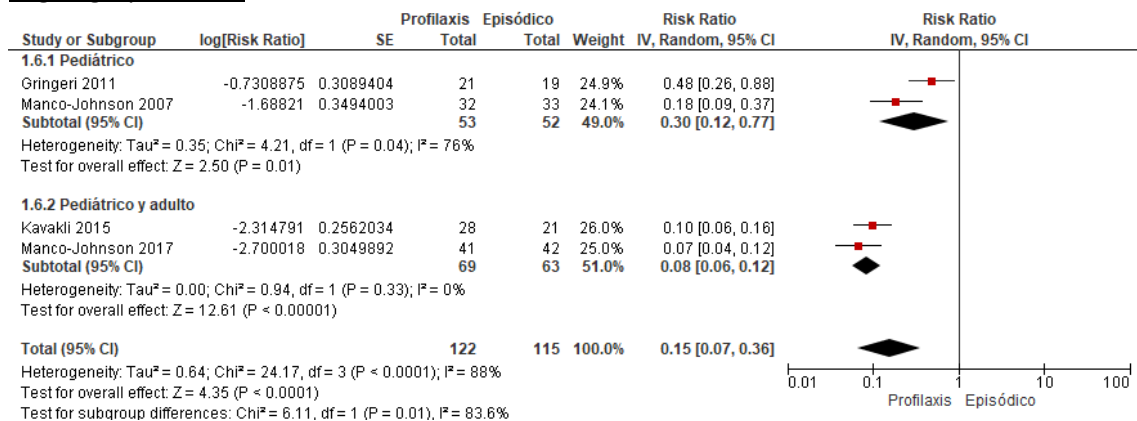
- Mortalidad
 - Ninguna RS evaluó este desenlace.

- Tasa anualizada de sangrado (TAS)
 - Para este desenlace se contó con una RS de Iorio 2011 (36).
 - Se decidió actualizar la RS de Iorio 2011 (que incluyó 2 ECA). Para ello, durante junio del 2021 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontraron cuatro ECA: Verma 2016 (30), Chozie 2019 (31), Manco-Johnson 2017 (34), Kavakli 2015 (35).
 - Para este desenlace se meta-analizaron los 6 ECA (n=339). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** incluida en estos estudios, tanto de la RS y ECA encontrados, fueron pacientes con hemofilia A. Estos estudios incluyeron pacientes con hemofilia moderadamente severa ($\leq 2\%$ de actividad del factor) a severa ($< 1\%$ de actividad del factor). De la tabla de los estudios, los cuatro primeros ECA incluyeron población pediátrica (rango: 1 a 18 años), y los dos últimos pediátrica y adulta (rango: 12 a 65 años). Tres estudios incluyeron solo población masculina, otros tres estudios no reportan.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio, los pacientes recibían los concentrados de factor de coagulación en el hospital, y se lo administraban según la aleatorización. Asimismo, llenaban una bitácora, para reportar cada episodio de sangrado durante el tiempo de seguimiento. Asistían periódicamente a sus controles con el médico, para recibir más CFC, evaluación articular mediante imágenes, evaluación de la calidad de vida, entre otros desenlaces planteados en cada estudio.
 - **La intervención** fue administrar tratamiento profiláctico. El estudio de Verma 2016, y Chozie 2019 usaron la profilaxis a dosis bajas (dosis semanal: 20 UI/kg); Manco-Johnson 2007, Gringeri 2011, Manco-Johnson 2017, y Kavakli 2015 usaron la profilaxis a dosis intermedias (dosis semanal: 40 a 75 UI/kg); Kavakli 2015 usó también profilaxis a dosis altas (dosis semanal: 90 a 120 UI/kg).
 - **El comparador** fue administrar tratamiento episódico, su esquema varió entre estudios. En general constó de la administración de 25 a 40 UI/kg después de iniciado el sangrado, seguido de 20 a 25 UI/kg cada 12 a 24 horas hasta la resolución del sangrado.
 - **El desenlace de TAS** fue definido como cualquier episodio de hemorragia externa (por ejemplo: epistaxis, hematomas, dolor o función limitada; para el cual se infundió concentrado de factor de coagulación (CFC). Se evaluó la frecuencia del sangrado anual, con un rango promedio de seguimiento de 12 a 82,5 meses.
 - Para este desenlace se realizaron dos meta-análisis de los 6 ECA, por subgrupos de tipo de dosis del tratamiento profiláctico, y por grupo etario. Estos se muestran a continuación:

Según dosis de tratamiento profiláctico:

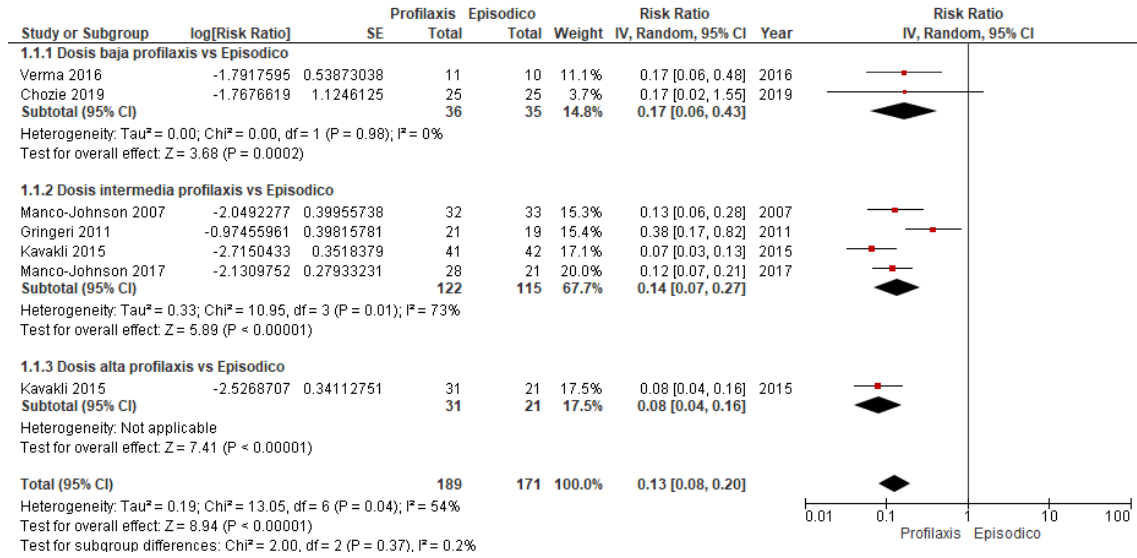


Según grupo etario:

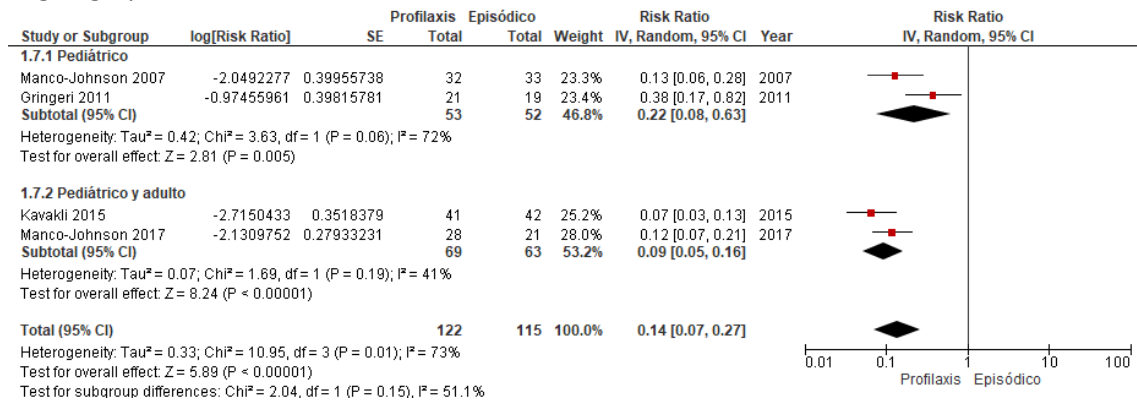


- Tasa anualizada de hemorragias articulares (TAHA)
 - Para este desenlace se contó con una RS de Iorio 2011 (36).
 - Se decidió actualizar la RS de Iorio 2011 (que incluyó 2 ECA). Para ello, durante junio del 2021 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontraron cuatro ECA: Verma 2016 (30), Chozie 2019 (31), Manco-Johnson 2017 (34), Kavakli 2015 (35).
 - Para este desenlace se meta-analizaron los 6 ECA (n=339). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención y comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de TAHA** fue definido como un evento con dolor, hinchazón, hormigueo, calor o movimiento limitado de una extremidad; para el cual se infundió CFC. Se evaluó la frecuencia anual de las hemorragias articulares, con un rango promedio de seguimiento de 12 a 82,5 meses.
 - Para este desenlace se realizó dos meta-análisis de los 06 ECA encontrados, por subgrupos de tipo de dosis del tratamiento profiláctico, y por grupo etario.

Según dosis de tratamiento profiláctico:

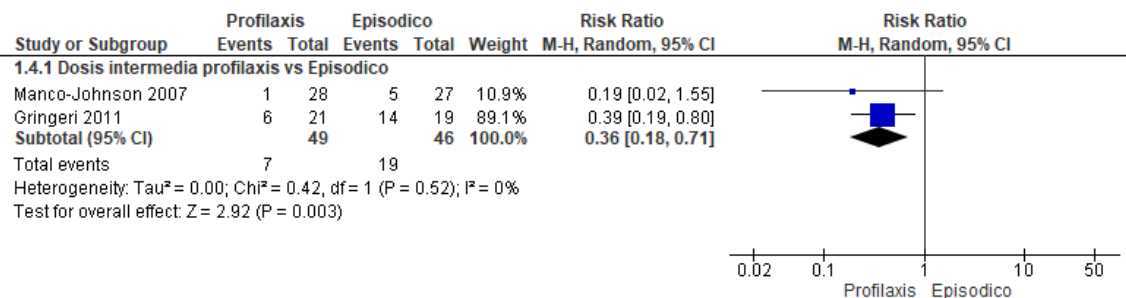


Según grupo etario:



- **Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1 (HJHS 2.1)**
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Verma 2016 (30), y Chozie 2019 (31).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=66). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** incluida en estos estudios fueron pacientes con hemofilia A severa (< 1% de actividad del factor), y pediátrica (rango: 1 a 18 años) de la India e Indonesia.
 - **El escenario clínico, intervención y el comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de HJHS 2.1** fue definido como la evaluación de la salud articular mediante la herramienta clínica HJHS 2.1, este sistema de puntuación está definido por la FMH, siendo el rango de 0 a 124 puntos, lo cual significa que a mayor puntaje la salud articular del paciente empeora. La evaluación se realizó al inicio (0), 6° y 12° mes por un mismo fisioterapeuta capacitado.
- **Puntuación de Pettersson**
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Verma 2016 (30), y Gringeri 2011 (33).

- Para este desenlace se describen 2 ECA (n=61). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** incluida en estos estudios fueron pacientes con hemofilia A severa (< 1% de actividad del factor), y pediátrica (rango: 1 a 10 años) de la India e Italia.
 - **El escenario clínico, intervención y comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de Puntuación de Pettersson** fue definido como la evaluación radiológica de las articulaciones índice (rodillas, tobillos y codos) completando la herramienta de puntuación de Pettersson, siendo el rango de 0 a 78 puntos, lo cual significa que a mayor puntaje la salud articular del paciente empeora. La evaluación se realizó cada 2,5 años hasta el final del seguimiento.
- Hallazgos radiológicos
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Manco-Johnson 2007 (32), y Gringeri 2011 (33).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=95). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** incluida en estos estudios fueron pacientes con hemofilia A moderadamente severa (\leq 2% de actividad del factor) a severa (< 1% de actividad del factor), y pediátrica (rango: 1 a 7 años) de la Estados Unidos e Italia.
 - **El escenario clínico, la intervención y el comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de hallazgos radiológicos** fue definido como una resonancia magnética o una radiografía que indicaba un quiste subcondral, erosión de la superficie o estrechamiento del espacio articular. El rango promedio de seguimiento fue de 49 a 82,5 meses.
 - Para este desenlace se realizó un meta-análisis de los 2 ECA encontrados.



- Calidad de vida
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Gringeri 2011 (33), y Manco-Johnson 2017 (34).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=123). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de calidad de vida** fue definido como el cambio promedio de los puntajes de los instrumentos para medir la calidad de vida

(Haemo-QoL, EQ VAS, EQ-5D). Para Haemo-QoL puntaje bajos; y para EQ VAS, EQ-5D puntajes altos representan una mejora en la calidad de vida. El rango de seguimiento promedio fue de 36 a 82,5 meses.

- Eventos adversos
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Manco-Johnson 2007 (32), y Gringeri 2011 (33).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=105). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fue descrita previamente en el desenlace de hallazgos radiológicos.
 - **El escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de eventos adversos** fue definido como todo aquel evento adverso al tratamiento profiláctico o episódico que el paciente pudiera tener, como el desarrollo de inhibidores, infecciones relacionadas con el dispositivo de acceso venoso central, u otros. El rango promedio de seguimiento fue de 12 a 82,5 meses.

PICO 5.2: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad
 - Ningún ECA evaluó este desenlace.
- Tasa anualizada de sangrado (TAS)
 - Para este desenlace se contó con un RS: Chai-Adisaksopha 2017 (37).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chai-Adisaksopha 2017 debido a su buena calidad metodológica según AMSTAR-2.
 - Para este desenlace, la RS de Chai-Adisaksopha 2017 incluyó 1 ECA (n= 34). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** del estudio fueron pacientes con hemofilia A o B con inhibidores de título alto (> 5 UB/mL) o inhibidores de título bajo (\leq 5 UB/mL), refractario al incremento de la dosis de FVIII o FIX durante al menos 12 meses, de un rango de 4 a 65 años de edad.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio, los pacientes recibían el agente de bypass, para ser administrado según aleatorización. Asimismo, llenaban una bitácora, para reportar cada episodio de sangrado durante el tiempo de seguimiento. Asistían periódicamente a sus controles con el médico, para recibir más agente de bypass, evaluación articular mediante imágenes, evaluación de la calidad de vida, entre otros desenlaces planteados en cada estudio.
 - **La intervención** fue administrar tratamiento profiláctico con el anti-inhibidor nanofiltrado complejo coagulante, actividad de derivación del inhibidor FVIII (FEIBA NF) 85 ± 15 U/kg por vía IV infusión en bolo, cada dos días.
 - **El comparador** fue administrar tratamiento episódico, el cual dependía del tipo de hemorragia y estaba sujeto al criterio del investigador.
 - **El desenlace de TAS** fue definido como cualquier episodio de hemorragia externa (por ejemplo: epistaxis), hematomas, dolor o

función limitada; para el cual se infundió concentrado de factor de coagulación (CFC). Se evaluó la frecuencia del sangrado anual, en un rango de 12 meses de seguimiento.

- Para este desenlace el GEG consideró que, debido a que el estudio tuvo una búsqueda reciente, no se consideró necesario su actualización de *novo* de ECA.
- Tasa anualizada de hemorragias articulares (TAHA)
 - Para este desenlace se contó con un RS: Chai-Adisaksopha 2017 (37).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chai-Adisaksopha 2017 por las razones mencionadas en el desenlace de TAS.
 - Para este desenlace, la RS de Chai-Adisaksopha 2017 incluyó 01 ECA (n= 34). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos previamente.
 - **El desenlace de TAHA** fue definido como un evento con dolor, hinchazón, hormigueo, calor o movimiento limitado de una extremidad; para el cual se infundió CFC. Se evaluó la frecuencia anual de las hemorragias articulares, en un rango de 12 meses de seguimiento.
- Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1 (HJHS 2.1)
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Verma 2016 (30), y Chozie 2019 (31).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=66). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, comparador, y desenlace** fueron descritos anteriormente, en el desenlace de HJHS 2.1 en la PICO 5.1.
- Puntuación de Pettersson
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Verma 2016 (30), y Gringeri 2011 (33).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=61). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, comparador, y desenlace** fueron descritos anteriormente, en el desenlace de Puntuación de Pettersson en la PICO 5.1.
- Hallazgos radiológicos
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Manco-Johnson 2007 (32), y Gringeri 2011 (33).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=95). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, comparador, y desenlace** fueron descritos anteriormente, en el desenlace de hallazgos radiológicos en la PICO 5.1.
 - Para este desenlace se realizó un meta-análisis de los 2 ECA encontrados, este se muestra en la PICO 5.1.
- Calidad de vida
 - Para este desenlace se contó con un RS: Chai-Adisaksopha 2017 (37).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chai-Adisaksopha 2017 por las razones anteriormente mencionadas en el desenlace de TAS.
 - Para este desenlace, la RS de Chai-Adisaksopha 2017 incluyó 02 ECA (n= 58). Estos tuvieron las siguientes características:

- **La población, escenario clínico, intervención y comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
- **El desenlace de calidad de vida** fue definido como el cambio promedio de los puntajes de los instrumentos para medir la calidad de vida (Haem-A-QoL, Haemo-QoL, EQ VAS, EQ-5D). El rango de seguimiento fue de 12 meses.
- **Eventos adversos**
 - Para este desenlace se contó con un RS: Chai-Adisaksopha 2017 (37).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chai-Adisaksopha 2017 por las razones anteriormente mencionadas en el desenlace de TAS.
 - Para este desenlace, la RS de Chai-Adisaksopha 2017 incluyó 2 ECA (n= 67). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, comparador** fueron descritos en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de eventos adversos** fue descrito previamente en la PICO 5.1.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):

PICO 5.1: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Episódico	Profilaxis	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
TAS (rango medio: 12 a 82,5 meses)	6 ECA (n=339)	Rango de medias: 9,44 a 57,70	Rango de medias: 2,22 a 7,68	RM: 0,16 (0,09 a 0,28)	NA	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c,d}	CRÍTICO
TAHA (rango medio: 12 a 82,5 meses)	6 ECA (n=339)	Rango de medias: 4,89 a 43,80	Rango de medias: 0,63 a 5,20	RM: 0,13 (0,08 a 0,20)	NA	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c,d}	CRÍTICO
HJHS 2.1 (12 meses)	2 ECA (n=66)	Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis (dosis baja) una disminución de la puntuación mediana de cambio (-1 a 0), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (2 a 4,5) con el tratamiento episódico, p< 0,05.				⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	CRITICO
Puntuación de Petterson (rango medio: 12 a 82,5 meses)	2 ECA (n=61)	Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis una disminución de la puntuación mediana de cambio (0 a 5), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (1 a 8) con el tratamiento episódico, solo un estudio reportó el valor-p y este fue significativo (p< 0,05).				⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE

Hallazgos radiográficos (rango medio: 49,0 a 82,5 meses)	2 ECA (n=95)	413 por 1000	149 por 1000	RR: 0,36 (0,18 a 0,71)	264 menos por 1000 (IC95%: 339 menos a 120 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Calidad de vida (rango medio: 36,0 a 82,5 meses)	2 ECA (n=123)	Un estudio reportó una disminución en el puntaje de la dimensión "familia" de la escala Haemo-QoL en pacientes con profilaxis (media=11,3), comparado con aquellos con tratamiento episódico (media= 44,0), p< 0,05. Otro estudio utilizó Haemo-QoL-A, EQ VAS, EQ-5D; y se reportó mejores puntajes de calidad de vida en aquellos con profilaxis, y peores puntajes en aquellos con tratamiento episódicos, no obstante no reportan valor-p.				⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Episódico	Profilaxis	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos (rango de seguimiento: 12 a 82,5 meses)	2 ECA (n=105)	Un estudio reportó desarrollo de Inhibidores 3/21 pacientes en el grupo de profilaxis y 2/19 en el grupo episódico; e infección relacionada con DAVC 6/20 pacientes en el grupo de profilaxis y 0/19 en el grupo episódico. El otro estudio reportó que 6/32 pacientes tenían infección relacionada con DAVC en el grupo de profilaxis y 6/33 en el grupo episódico.				⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	CRÍTICO
<p>IC: Intervalo de confianza; RM: Razón de medias; RR: Razón de riesgo; NA: No aplica; Haemo-QoL: Cuestionario de calidad de vida de hemofilia para niños; Haemo-QoL-A: cuestionario de calidad de vida específico para la hemofilia para adultos; EQ VAS: escala analógica visual EuroQol; DAVC: Dispositivo de acceso venoso central.</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: riesgo alto en el ocultamiento de la asignación y del cegamiento de participantes y personal; riesgo poco claro del cegamiento de la evaluación del outcome, reporte selectivo. Se disminuyó un nivel por inconsistencia ($I^2 > 50\%$). Se disminuyó un nivel por imprecisión debido al pequeño número de participantes para el desenlace (200-400). Se aumentó un nivel por la magnitud del efecto. Se disminuyó un nivel por imprecisión debido al pequeño número de participantes para el desenlace (< 200). 							

PICO 5.2: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores

Autores: Carolina Delgado-Flores							
Bibliografía por desenlace:							
<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado: RS de Chai-Adisaksopha 2017 (37). • Tasa anualizada de hemorragia articular: RS de Chai-Adisaksopha 2017 (37). • Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1: Verma 2016 (30), Chozie 2019 (31). • Puntuación de Pettersson: Verma 2016 (30), Gringeri 2011 (33). • Hallazgos radiológicos: Manco-Johnson 2007 (32), Gringeri 2011 (33). • Calidad de vida: RS de Chai-Adisaksopha 2017 (37). • Eventos adversos: RS de Chai-Adisaksopha 2017 (37). 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Episódico	Profilaxis	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
TAS (12 meses de seguimiento)	1 ECA (n=34)	Mediana: 28,70 (IQR: 32,30)	La mediana de la TAS en la profilaxis fue de 7,9 (IQR: 8,10), lo cual fue 72,5% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico.			⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
TAHA (12 meses de seguimiento)	1 ECA (n=34)	Mediana: 22,90 (IQR: 32,80)	La mediana de la TAHA en la profilaxis fue de 6,0 (IQR: 7,1), lo cual fue 73,8% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico.			⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO

HJHS 2.1 (12 meses)	2 ECA (n=66)	Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis (dosis baja) una disminución de la puntuación mediana de cambio (-1 a 0), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (2 a 4,5) con el tratamiento episódico, p< 0,05.				⊕○○○ MUY BAJA a,e,c	CRÍTICO
Puntuación de Pettersson (rango medio: 12 a 82,5 meses)	2 ECA (n=61)	Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis una disminución de la puntuación mediana de cambio (0 a 5), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (1 a 8) con el tratamiento episódico, solo un estudio reportó el valor-p y este fue significativo (p< 0,05).				⊕○○○ MUY BAJA a,e,c	IMPORTANTE
Hallazgos radiográficos (rango medio: 49,0 a 82,5 meses)	2 ECA (n=95)	413 por 1000	149 por 1000	RR: 0,36 (0,18 a 0,71)	264 menos por 1000 (IC95%: 339 menos a 120 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,e,c	IMPORTANTE
Calidad de vida (12 meses de seguimiento)	2 ECA (n=58)	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes con profilaxis y con tratamiento episódico para el desenlace de calidad de vida.				⊕⊕○○ BAJA a,b	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Episódico	Profilaxis	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos (12 meses de seguimiento)	2 ECA (n=67)	No se reportó eventos tromboembólicos, o complicaciones graves.				⊕⊕○○ BAJA a,b	CRÍTICO
<p>IC: Intervalo de confianza; RM: Razón de medias; RR: Razón de riesgo; NA: No aplica; Haemo-QoL: Cuestionario de calidad de vida de hemofilia para niños; Haemo-QoL-A: cuestionario de calidad de vida específico para la hemofilia para adultos; EQ VAS: escala analógica visual EuroQol.</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel por imprecisión debido al pequeño número de participantes para el desenlace (<200).</p> <p>b. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: riesgo alto en el cegamiento de participantes y personal; y del cegamiento de la evaluación del outcome.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta.</p>							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

PICO 5.1: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

Presentación:

Pregunta 5. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el tratamiento profiláctico?	
Población - Subgrupo:	Pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores.
Intervenciones a comparar:	Intervención: Tratamiento profiláctico / Comparador: Tratamiento episódico.
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado (TAS) • Tasa anualizada de hemorragia articular (TAHA) • Puntaje de salud articular con hemofilia-2.1 (HJHS 2.1) • Puntuación de Pettersson • Detección temprana de artropatía por hemofilia con ultrasonido (HEAD - US) • Calidad de vida • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	Según la evidencia encontrada, el GEG consideró que el tratamiento profiláctico comparado con el tratamiento episódico, tiene un gran efecto beneficioso significativo respecto a la tasa anualizada de sangrado, tasa anualizada de hemorragia articular, puntaje de salud articular con hemofilia 2.1, y hallazgos radiográficos. Por otro lado, el GEG consideró que el efecto del tratamiento profiláctico vs episódico, para la puntuación de Pettersson y calidad de vida, aún se desconoce según la evidencia encontrada. Sin embargo, teniendo en cuenta que la magnitud del efecto en los desenlaces críticos fue importante, el GEG consideró otorgar un efecto grande beneficioso a favor de la intervención.
	TAS	6 ECA (339)	RM: 0,16 (0,09 a 0,28)	NA	
	TAHA	6 ECA (339)	RM: 0,13 (0,08 a 0,20)	NA	
	HJHS 2.1	2 ECA (66)	Mejora en la evaluación de la salud articular en pacientes con profilaxis comparado con episódico, p< 0,05.		
	Puntuación de Pettersson	2 ECA (61)	Mejora en la puntuación de Pettersson en pacientes con profilaxis comparado con episódico, un estudio no reporta y otro p< 0,05.		
	Hallazgos radiográficos	2 ECA (95)	RR: 0,36 (0,18 a 0,71)	264 menos por 1000 (IC95%: 339 menos a 120 menos)	
	Calidad de vida	2 ECA (123)	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la profilaxis vs episódico, excepto en una dimensión "familia" de la escala de Haemo-QoL.		
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el efecto del tratamiento profiláctico vs episódico fue similar respecto a los eventos adversos. Por lo tanto, el GEG le otorgó un efecto trivial de daño.
	Eventos adversos	2 ECA (105)	Se reportó similar desarrollo de inhibidores, e infección relacionada con dispositivo de acceso venoso central en ambos grupos, no se reportó valor-p.		
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza de la evidencia general sea baja.	
	TAS	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	TAHA	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	HJHS 2.1	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
Puntuación de Pettersson	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE			

	Hallazgos radiográficos	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Calidad de vida	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Eventos adversos	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí				<p>El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces importantes para los pacientes como tasa anualizada de sangrado, tasa anualizada de hemorragia articular, herramientas para valorar la salud articular (como: puntuación de salud articular con hemofilia 2.1, puntuación de Pettersson, hallazgos radiológicos), calidad de vida y los eventos adversos.</p>
Balance de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce				<p>El GEG consideró que, con el uso del tratamiento profiláctico comparado con el tratamiento episódico, se consigue un efecto beneficioso importante en los pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores. No obstante, sobre los eventos adversos se observa un similar comportamiento entre el tratamiento episódico vs episódico. Por ello, el GEG consideró que del balance de los efectos este favorece a la intervención.</p>
Uso de recursos:				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p>Ver, Tabla complementaria 1, que se muestra a continuación de esta tabla de EtD.</p>			<p>Para poder emitir un juicio sobre el uso de recursos, se realizó una búsqueda de estudios de costo-efectividad, los cuales se resumen en la tabla complementaria 1. De los resultados obtenidos siete estudios fueron realizados en países de Norte América, Asia o Europa; estos señalan que el tratamiento profiláctico es costoso, pero más eficaz que el tratamiento episódico. En dos estudios realizados en el Reino Unido (Miners 2002 (38), Miners 2009 (39)) la profilaxis se consideró rentable, esto puede ser debido al sistema de salud que rige en ese país. En los otros cinco estudios, la conclusión sobre la rentabilidad de la profilaxis no fue clara.</p>

		<p>Por otro lado, solo un estudio fue realizado en América del Sur, Colombia (40); este llegó a la conclusión de que la profilaxis primaria no sería rentable dentro de su sistema de salud. En ese sentido, se consideró prudente considerar los hallazgos del modelo planteado por este estudio, dado que, nuestro país tiene un sistema de salud similar al de Colombia, concluyendo que el uso de recursos con el tratamiento profiláctico generaría mayores costos que el tratamiento episódico.</p>
Inequidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que, de preferir el tratamiento profiláctico en lugar del tratamiento episódico, es probable que no tenga ningún impacto sobre la equidad. Dado que, el tratamiento con los concentrados de factor de coagulación es utilizados principalmente en los pacientes con hemofilia, por lo que, otra población con otra patología no se vería perjudicada con el incremento de la demanda dentro de los establecimientos de nuestra institución.</p>
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del tratamiento profiláctico comparado con el episódico, los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención en los pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores.</p> <p>Pacientes: Los pacientes manifiestan que después de conocer los efectos del tratamiento profiláctico frente al tratamiento episódico, este se ajusta a su experiencia vivida, dado que con la intervención experimentan una menor frecuencia de eventos de sangrado, disminuyendo con ello la visita a emergencia, y posterior hospitalización (según sea el caso). Asimismo, logran sentirse un tanto más tranquilos, disminuyendo el estrés generado por la enfermedad, y pueden desempeñar sus actividades diarias con mayor confianza. Por lo que, mencionan que aceptarían la intervención.</p>
Factibilidad:		

¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No ● Probablemente no o Probablemente sí o Sí o Varía o Se desconoce		<p>Considerando los costos directos para el sistema de salud, como: uso de dispositivos médicos (catéter venoso), de equipos diagnóstico de imágenes (resonancia magnética, radiología, ecografía), procedimientos (sesiones de fisioterapia, artrocentesis, artroplastia por articulación); además, de las visitas a hematología, ortopedista, médico general, emergencias; y basados en el estudio de referencia de Castro 2016 (40), el tratamiento episódico podría aumentar la demanda, y con ello el costo en comparación con el tratamiento profiláctico.</p> <p>Sin embargo, los costos más relevantes para esta intervención están relacionados con el uso de los concentrados de factor de coagulación, por lo que, se reconoce que mantener la implementación del tratamiento profiláctico de la hemofilia A o B sin inhibidores a largo plazo podría ser no sostenible. Debido a que, como se ha mencionado en el ítem de uso de recursos, sostener a largo plazo dosis profilácticas (intermedia o alta, principalmente), representaría una gran inversión para el sistema de salud, pudiendo ocasionar el desvaforecimiento de la implementación de intervenciones para otras enfermedades. En ese sentido, se consideró que probablemente no sea factible la implementación de la intervención para todos los pacientes con esta enfermedad.</p>

PICO 5.2: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores

Presentación:

Pregunta 9. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el tratamiento profiláctico?	
Población - Subgrupo:	Pacientes con hemofilia A o B con inhibidores.
Intervenciones a comparar:	Intervención: Tratamiento profiláctico / Comparador: Tratamiento episódico.
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado (TAS) • Tasa anualizada de hemorragia articular (TAHA) • Puntaje de salud articular con hemofilia-2.1 (HJHS 2.1) • Puntuación de Petterson • Detección temprana de artropatía por hemofilia con ultrasonido (HEAD - US) • Calidad de vida • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	Según la evidencia encontrada, el GEG consideró que el tratamiento profiláctico comparado con el tratamiento episódico en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores, tiene un gran efecto beneficioso significativo respecto a la tasa anualizada de sangrado, tasa anualizada de hemorragia articular, puntaje de salud articular con hemofilia 2.1, y hallazgos radiográficos. Por otro lado, el GEG consideró que el efecto del tratamiento profiláctico vs episódico, para la puntuación de Pettersson y calidad de vida, aún se desconoce según la evidencia encontrada. Sin embargo, teniendo en cuenta que la magnitud del efecto en los desenlaces críticos fue importante, el GEG consideró otorgar un efecto grande beneficioso a favor de la intervención.
	TAS	1 ECA (34)	La TAS en el grupo de profilaxis fue 72,5% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico.		
	TAHA	1 ECA (34)	La TAHA en el grupo de profilaxis fue 73,8% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico.		
	HJHS 2.1	2 ECA (66)	Mejora en la evaluación de la salud articular en pacientes con profilaxis comparado con episódico, $p < 0,05$.		
	Puntuación de Pettersson	2 ECA (61)	Mejora en la puntuación de Pettersson en pacientes con profilaxis comparado con episódico, un estudio no reporta y otro $p < 0,05$.		
	Hallazgos radiográficos	2 ECA (95)	RR: 0,36 (0,18 a 0,71)	264 menos por 1000 (IC95%: 339 menos a 120 menos)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el efecto del tratamiento profiláctico vs episódico fue similar respecto a los eventos adversos. Por lo tanto, el GEG le otorgó un efecto trivial de daño.
	Eventos adversos	2 ECA (67)	No se reportó eventos tromboembólicos, o complicaciones graves.		
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue muy baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza de la evidencia general sea muy baja.	
	TAS	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	TAHA	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
HJHS 2.1	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO			

	Puntuación de Pettersson	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Hallazgos radiográficos	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Calidad de vida	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Eventos adversos	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces importantes para los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores, como: tasa anualizada de sangrado, tasa anualizada de hemorragia articular, herramientas para valorar la salud articular (como: puntuación de salud articular con hemofilia 2.1, puntuación de Pettersson, hallazgos radiológicos), calidad de vida y los eventos adversos.	
Balance de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG consideró que, con el uso del tratamiento profiláctico comparado con el tratamiento episódico, se consigue un efecto beneficioso importante en los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. No obstante, sobre los eventos adversos se observa un similar comportamiento entre el tratamiento episódico vs episódico. Por ello, el GEG consideró que del balance de los efectos este favorece a la intervención.	
Uso de recursos:				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Ver, Tabla complementaria 1 , que se muestra a continuación de esta tabla de EtD.		Para poder emitir un juicio sobre el uso de recursos, se realizó una búsqueda de estudios de costo-efectividad, los cuales se resumen en la tabla complementaria 1 . De los resultados obtenidos tres estudios fueron realizados en el Reino Unido, Irán, y Australia; estos estudios incluyeron pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. Las conclusiones en cuanto a la rentabilidad de la implementación de la intervención dentro de los países previamente descritos, no fue clara.	

		En ese sentido, dado que no se obtuvo ningún estudio realizado en América del Sur, de preferencia con un contexto sanitario similar al nuestro, se consideró que en esta subpoblación la data era escasa. No obstante, considerando que el costo de adquisición de los productos farmacéuticos administrados en los pacientes con inhibidores es más de 15 veces el costo de los FVIII o FIX (en pacientes sin inhibidores), lo cual generaría mayores costos comparado con el tratamiento episódico.
Inequidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que, de preferir el tratamiento profiláctico en lugar del tratamiento episódico, es probable que no tenga ningún impacto sobre la equidad. Dado que, el tratamiento con agentes bypass son utilizados principalmente en los pacientes con hemofilia con inhibidores, por lo que, otra población con otra patología no se vería perjudicada con el incremento de la demanda dentro de los establecimientos de nuestra institución.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del tratamiento profiláctico comparado con el episódico, los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención en los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores.</p> <p>Pacientes: Los pacientes manifiestan que después de conocer los efectos del tratamiento profiláctico frente al tratamiento episódico, este se ajusta a su experiencia vivida, dado que con la intervención experimentan una menor frecuencia de eventos de sangrado, disminuyendo con ello la visita a emergencia, y posterior hospitalización (según sea el caso). Asimismo, logran sentirse un tanto más tranquilos, disminuyendo el estrés generado por la enfermedad, y pueden desempeñar sus actividades diarias con mayor confianza. Por lo que, mencionan que aceptarían la intervención.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce </p>		<p> Considerando los costos directos para el sistema de salud, como: uso de dispositivos médicos (catéter venoso), de equipos diagnóstico de imágenes (resonancia magnética, radiología, ecografía), procedimientos (sesiones de fisioterapia, artrocentesis, artroplastia por articulación); además, de las visitas a hematología, ortopedista, médico general, emergencias; y basados en el estudio de referencia de Castro 2016 (40), el tratamiento episódico podría aumentar la demanda, y con ello el costo en comparación con el tratamiento profiláctico. </p> <p> Sin embargo, los costos más relevantes para esta intervención están relacionados con el uso de los agentes bypass, cuyo precio unitario excede 15 veces el costo de CFC, por lo que, se reconoce que mantener la implementación del tratamiento profiláctico de la hemofilia A o B con inhibidores a largo plazo podría ser no sostenible. Debido a que, como se ha mencionado en el ítem de uso de recursos, sostener a largo plazo dosis profilácticas (intermedia o alta, principalmente), representaría una gran inversión para el sistema de salud, pudiendo ocasionar el desvaforecimiento de la implementación de intervenciones para otras enfermedades. En ese sentido, se consideró que probablemente no sea factible la implementación de la intervención para todos los pacientes con esta enfermedad. </p>

Tabla complementaria 1. Evaluación de uso de recursos.

Autor, año, país	Población	Intervención / Comparador	Efectividad (QALY)	Efectividad incremental (QALY)	Costo-efectividad incremental	Conclusión del autor
Pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores						
Liu, et al. 2021 China (41)	Hemofilia B	Profilaxis primaria (dosis intermedia)	NR	1,23	\$23,530.36	Aunque la profilaxis es un tratamiento costoso, los resultados indican que es rentable en comparación con el tratamiento episódico en China.
		Tto. Episódico	NR			
Castro, et al. 2016 Colombia (40)	Hemofilia A severa	Profilaxis primaria (dosis intermedia)	32,33	4,62	\$54,995.00	Utilizando la regla de decisión de hasta tres veces el PIB per cápita Colombiano, la profilaxis primaria no se consideraría rentable en este país.
		Tto. Episódico	27,71			
Risebrough, et al. 2008 Canadá (42)	Hemofilia A severa (FVIII < 2 UI/dL)	Profilaxis primaria (dosis intermedia)	4,48	0,31	\$869,000.00	La profilaxis puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con hemofilia, aunque con altos costos.
		Tto. Episódico	4,17			
Miners, et al. 2009 Reino Unido (39)	Hemofilia A severa	Profilaxis primaria (dosis intermedia)	19,58	5,63	\$86,000.00	El análisis sugiere que la profilaxis es probablemente más rentable de lo que se consideraba anteriormente.
		Tto. Episódico	13,95			
Colombo, et al. 2011 Italia (43)	Hemofilia A severa	Profilaxis primaria (dosis intermedia)	NR	19,57	\$58,000.00	Las profilaxis primarias y secundarias son más rentables que el régimen híbrido (profilaxis primaria seguido de tto. Episódico).
		Tto. Episódico	NR			
		Profilaxis secundaria (dosis intermedia)	NR	19,14	\$58,000.00	
		Tto. Episódico	NR			
Farrugia, et al. 2013 Estados Unidos/Reino Unido/Suecia (44)	Hemofilia A severa	Profilaxis primaria (dosis intermedia)	25,48 (EU) 36,85 (UK) 28,87 (Suecia)	6,06 (EU) 9,69 (UK) 10,99 (Suecia)	71000 (EU) Dominante (UK) 78000 (Suecia)	Sugerimos que las agencias pagadores consideren los indudables beneficios de profilaxis a lo largo de la vida.
		Tto. Episódico	19,42 (EU) 27,16 (UK) 17,87 (Suecia)			
Miners, et al. 2002 Reino Unido (38)	Hemofilia B severa	Profilaxis primaria	15,11	3,34	\$17,000.00	La profilaxis primaria es más rentable que el tratamiento episódico.
		Tto. Episódico	11,77			
Lippert, et al 2005 Alemania, Países bajos, Suecia, Reino Unido (45)	Hemofilia A o B severa	Profilaxis secundaria	NR	0,033 (≤ 30 años) 0,019 (> 30 años)	\$3,130,000.00	La profilaxis es más eficaz que el tratamiento a demanda, pero genera mayores costos.
		Tto. Episódico	NR			
Pacientes con hemofilia A o B con inhibidores						
	Hemofilia A severa con	Profilaxis (dosis alta)	33,00	7,90	\$355,000.00	El protocolo ITI de Malmo es la estrategia de

Knight, et al. 2003 Reino Unido (46)	inhibidores de alta respuesta	Tto. Episódico	25,10	4,00	\$169,000.00	tratamiento preferida, ya que genera más años de vida ajustados por calidad (QALY) y menos costos que un régimen de OD.
		Profilaxis (dosis baja)	29,10			
		Tto. Episódico	25,10	3,00	Dominante	
		Profilaxis (protocolo Malmo ITI)	28,10			
		Tto. Episódico	25,10			
Rasek, et al. 2011 Irán (47)	Hemofilia A severa con inhibidores de alta respuesta	Profilaxis (dosis alta)	33,00	7,90	Dominante	Las tres estrategias de profilaxis fueron dominantes al tto episódico, ya que tienen un costo de vida promedio más bajo y más años de vida ajustados por calidad (QALY) ganados.
		Tto. Episódico	25,10			
		Profilaxis (dosis baja)	29,10	4,00	Dominante	
		Tto. Episódico	25,10			
		Profilaxis (protocolo Malmo ITI)	28,10	3,00	Dominante	
Tto. Episódico	25,10					
Ekert, et al. 2001 Australia (48)	Hemofilia A o B con larga data de inhibidores	Profilaxis	0,47	0,58	\$46,000.00	Profilaxis con rFVIIa en niños es clínicamente efectiva y mejora la calidad de vida según la perciben los pacientes y los padres, a un costo incremental que parece justificable.
		Tto. Episódico	-0,11			

Resumen de los juicios:

PICO 5.1: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

	JUICIOS						
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

FACTIBILIDAD	JUICIOS						
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

PICO 5.2: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores

BENEFICIOS	JUICIOS						
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Los beneficios se consideraron grandes al evidenciar una menor tasa anualizada de sangrado y hemorragia articular, además la mejora de la salud articular en los desenlaces como HJHS 2.1, puntuación de Pettersson, y hallazgos radiográficos, con el tratamiento profiláctico. Sobre los daños se observó un efecto trivial, pues se evidenció similar frecuencia de eventos adversos tanto en la intervención como comparador. Basados, en que existe un gran beneficio y un efecto trivial de los daños con el tratamiento profiláctico en los pacientes con hemofilia A o B, el balance favorezca a la intervención. Por este motivo, se optó por emitir una recomendación a favor del tratamiento profiláctico.</p>	<p>En personas con hemofilia A o B severo y moderado con fenotipo hemorrágico, sugerimos indicar tratamiento profiláctico con concentrado de factor VIII o IX, en lugar de tratamiento episódico o a demanda.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>Fuerza: El GEG consideró que la certeza de la evidencia fue baja (pacientes sin inhibidores) y muy baja (pacientes con inhibidores) para los desenlaces evaluados; del análisis de uso de recursos se concluyó que su implementación representa el incremento de los costos en el sistema de salud, siendo su factibilidad probablemente insostenible en el tiempo. No obstante, el GEG reconoce el impacto positivo que la intervención podría tener en la salud de los pacientes con hemofilia, por lo que, se consideró importante señalar que se debe realizar la valoración individualizada del paciente, teniendo en cuenta el fenotipo hemorrágico, estado articular, farmacocinética individual, la autoevaluación y preferencias del paciente, previo a la instauración del tratamiento profiláctico en el paciente. Por ello, basados factibilidad, variabilidad y preferencias de cada paciente, el GEG decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con hemofilia A o B con inhibidores alta respuesta, sugerimos indicar tratamiento profiláctico con agentes bypass, en lugar de tratamiento episódico o a demanda.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	BPC												
<p>El GEG consideró importante señalar el rango de las dosis para profilaxis según su intensidad, basados en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B moderado y severo con fenotipo hemorrágico, indicar tratamiento profiláctico a dosis altas, intermedias o bajas; según consideración del médico tratante y disponibilidad del concentrado de factor:</p> <p>Tabla N° 3. Tratamiento profiláctico con factor de vida media estándar, definida según su intensidad.</p> <table border="1" data-bbox="794 770 1353 1346"> <thead> <tr> <th data-bbox="794 770 975 837">Intensidad de la profilaxis</th> <th data-bbox="983 770 1163 837">Hemofilia A</th> <th data-bbox="1171 770 1353 837">Hemofilia B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="794 844 975 960">Profilaxis con dosis altas</td> <td data-bbox="983 844 1163 960">25 – 40 UI FVIII/kg, cada dos días.</td> <td data-bbox="1171 844 1353 960">40 – 60 UI FIX/kg, dos veces por semana.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 967 975 1084">Profilaxis con dosis intermedias</td> <td data-bbox="983 967 1163 1084">15 – 25 UI FVIII/kg, tres veces por semana.</td> <td data-bbox="1171 967 1353 1084">20 – 40 UI FIX/kg, dos veces por semana.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1090 975 1346">Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, según necesidad)</td> <td data-bbox="983 1090 1163 1346">10 – 15 UI FVIII/kg, dos a tres veces por semana.</td> <td data-bbox="1171 1090 1353 1346">10 – 15 UI FIX/kg, dos veces por semana.</td> </tr> </tbody> </table>	Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B	Profilaxis con dosis altas	25 – 40 UI FVIII/kg, cada dos días.	40 – 60 UI FIX/kg, dos veces por semana.	Profilaxis con dosis intermedias	15 – 25 UI FVIII/kg, tres veces por semana.	20 – 40 UI FIX/kg, dos veces por semana.	Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, según necesidad)	10 – 15 UI FVIII/kg, dos a tres veces por semana.	10 – 15 UI FIX/kg, dos veces por semana.
Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B											
Profilaxis con dosis altas	25 – 40 UI FVIII/kg, cada dos días.	40 – 60 UI FIX/kg, dos veces por semana.											
Profilaxis con dosis intermedias	15 – 25 UI FVIII/kg, tres veces por semana.	20 – 40 UI FIX/kg, dos veces por semana.											
Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, según necesidad)	10 – 15 UI FVIII/kg, dos a tres veces por semana.	10 – 15 UI FIX/kg, dos veces por semana.											
<p>El GEG consideró importante señalar el rango los agentes de desvío disponibles dentro de la institución para profilaxis en los pacientes que desarrollan inhibidores, basados en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B con inhibidores de baja o alta respuesta, considere el uso de altas dosis de concentrado de factores (baja respuesta), y de agentes bypass (alta respuesta) como el factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) o el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa).</p>												

<p>El GEG consideró importante precisar que el tratamiento profiláctico debe de ser individualizado, tomando en cuenta que el fenotipo hemorrágico del pacientes, el resultado de la evaluación de la salud articular, farmacocinética individual, así como la autoevaluación del paciente y sus preferencias terapéuticas, esto en concordancia con lo sugerido en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p> <p>El GEG consideró necesario recalcar que se debe de realizar estudios de farmacocinética de cada paciente, previo descarte de inhibidores, con el fin de brindar un tratamiento profiláctico individualizado. De modo que, la intensidad de la profilaxis (dosis alta, intermedia o baja) con la que se haya iniciado el tratamiento sea ajustado, adecuando la dosis, frecuencia o ambos, con el fin de prevenir futuros episódicos hemorrágicos. Esto en concordancia con lo sugerido en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B, considere dar tratamiento profiláctico de manera individualizada, teniendo en cuenta el fenotipo hemorrágico, estado articular, farmacocinética individual, y autoevaluación del paciente y preferencia. La individualización de la profilaxis significa que, si los pacientes continúan experimentando hemorragias, previo descarte de inhibidores, se considere un régimen de profilaxis escalonado (en dosis / frecuencia o ambos) para prevenir el sangrado.</p>						
<p>El GEG consideró necesario definir los tres tipos de tratamiento profiláctico (profilaxis primaria, secundaria, y terciaria), para la hemofilia A o B, considerando el estado clínico de la enfermedad, y grupo etario; según las definiciones establecidas en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>Considere las definiciones de la Federación Mundial de Hemofilia, según el momento en que se inicia la profilaxis con CFC para la hemofilia A o B:</p> <p>Tabla 4. Tratamiento profiláctico con CFC, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis.</p> <table border="1" data-bbox="791 1469 1359 2013"> <tr> <td data-bbox="791 1469 951 1693">Profilaxis primaria</td> <td data-bbox="951 1469 1359 1693">La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="791 1693 951 1854">Profilaxis secundaria</td> <td data-bbox="951 1693 1359 1854">Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="791 1854 951 2013">Profilaxis terciaria</td> <td data-bbox="951 1854 1359 2013">Profilaxis regular continua iniciada después del inicio de enfermedad articular documentada. Profilaxis terciaria normalmente se aplica a la profilaxis iniciada en la edad adulta.</td> </tr> </table>	Profilaxis primaria	La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.	Profilaxis secundaria	Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.	Profilaxis terciaria	Profilaxis regular continua iniciada después del inicio de enfermedad articular documentada. Profilaxis terciaria normalmente se aplica a la profilaxis iniciada en la edad adulta.
Profilaxis primaria	La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.						
Profilaxis secundaria	Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.						
Profilaxis terciaria	Profilaxis regular continua iniciada después del inicio de enfermedad articular documentada. Profilaxis terciaria normalmente se aplica a la profilaxis iniciada en la edad adulta.						

<p>El GEG consideró oportuno mencionar que la profilaxis primaria puede iniciar a dosis bajas, en pacientes pediátricos que no haya iniciado la enfermedad articular y de preferencia antes de los 3 años de edad. Esto en base al MA de los dos estudios que se realizaron bajo este escenario, y que evidenció un 73% de la reducción de la tasa anualizada de sangrado y el 83% de la reducción de la tasa anualizada de hemorragia articular en aquellos pacientes que tuvieron profilaxis vs episódico, consenso al que también llegaron en la GPC de la India (49).</p>	<p>Para pacientes pediátricos con hemofilia A o B severa, el inicio de la profilaxis debe ser temprano, escalonado comenzando en un régimen de dosis baja (10-15 UI/kg dos o tres veces por semana) y adecuándose según evolución del paciente; antes del inicio de la enfermedad articular e idealmente antes de los 3 años de edad, con el fin de prevenir el avance espontáneo y hemorragias, incluyendo hemartrosis.</p>
<p>El GEG señaló que en caso los pacientes con hemofilia adolescentes y adultos, no hayan recibido profilaxis y ya muestren evidencia de daño articular; se debería de comenzar con la profilaxis terciaria, con el fin de disminuir la progresión de la artropatía hemofílica y reducir los episodios de hemartrosis espontánea, esto acorde con la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>Para adolescentes y adultos con hemofilia A o B que muestran evidencia de daño articular y aún no han recibido profilaxis, comenzar la profilaxis terciaria para reducir los episodios de hemartrosis espontáneas y disminuir la progresión de la artropatía hemofílica.</p>

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

Introducción

El modelo de atención integral involucra el trabajo conjunto de especialistas que conforman un equipo central constituido por especialistas en hematología, enfermería, especialistas musculoesqueléticos, especialistas en laboratorio, especialistas psicosociales y los cuidadores del paciente, y la familia (15). Estos se suelen organizar en un centro de atención de hemofilia y tienen como finalidad mejorar el proceso de abordaje de los pacientes con hemofilia, optimizar los procesos y mejorar desenlaces a mediano y largo plazo (50). Por su parte el modelo clásico no integral, se sustenta en la atención centrada en el especialista en hematología, sin involucrar un sistema coordinado de atención y con la priorización de la mejora de objetivos netamente clínicos (51). Dado que en el sistema de salud se dispone del equipo necesario para brindar un modelo de atención integral, se formuló una búsqueda de evidencia para la comparación del modelo integral versus el modelo no integral.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6.1	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B	Modelo de atención integral (integrative/comprehensive care) / Modelo no integral (non integrative care)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Días perdidos de trabajo • Visita a salas de emergencia • Tiempo de hospitalización • Calidad de vida • Daño articular • Asistencia a escuelas • Conocimiento del paciente • Adherencia del paciente

Búsqueda de RS:

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

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Yeung 2016 (52). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Yeung 2016	12/16	Enero 2016	32 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Días perdidos de trabajo o escuela • Visitas a emergencia • Días de hospitalización • Daño articular • Conocimientos del paciente

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Yeung 2016 (52).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Yeung 2016, por tener calidad aceptable, haber realizado una búsqueda más recientemente, y haber incluido el mayor número de estudios.
 - Para mortalidad, la RS de Yeung 2016 realizó un MA de 1 estudio observacional (n=2350). Con las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con hemofilia A o B de entre 0 a 70 años.
 - **La intervención** fue el modelo de atención integral en centros de terapia de hemofilia (n=1979).
 - **El comparador** fue el modelo no integral (n=971).
 - **El desenlace** de mortalidad fue definido como el número de eventos de mortalidad en relación a la población total en cada grupo (intervención vs control), la medida de efecto valorada fue el RR.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Yeung 2016 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2016).
- Días perdidos de trabajo o escuela:
 - Para este desenlace se contó con una RS: RS de Yeung 2016 (52).
 - Para días perdidos de trabajo o escuela, la RS de Yeung 2016 realizó un MA de 3 estudios observacionales (n=13 314). Con las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con hemofilia A o B de entre 0 a 70 años.
 - **La intervención** fue el modelo de atención integral en centros de terapia de hemofilia (n=10 282).
 - **El comparador** fue el modelo no integral (n=3032).
 - **El desenlace** número de días perdidos fue definido como el número de días de incapacidad que condiciona pérdida de actividad laboral o escolar en cada grupo (intervención vs control).
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Yeung 2016 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2016).
- Visita a salas de emergencia:
 - Para este desenlace se contó con una RS: RS de Yeung 2016 (52).
 - Para hospitalización, la RS de Yeung 2016 realizó un MA de 2 estudios observacionales (n=2612). Con las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con hemofilia A o B de entre 0 a 70 años.
 - **La intervención** fue el modelo de atención integral en centros de terapia de hemofilia (n=662).
 - **El comparador** fue el modelo no integral (n=1950).
 - **El desenlace** visitas a salas de emergencia fue definido como la proporción de pacientes que visitan una sala de emergencias respecto al total en cada grupo (intervención vs control).
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Yeung 2016 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2016).
- Días de hospitalización:
 - Para este desenlace se contó con una RS: RS de Yeung 2016 (52).

- Para días hospitalización, la RS de Yeung 2016 realizó un MA de 1 estudio observacional (n=6854). Con las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con hemofilia A o B de entre 0 a 70 años.
 - **La intervención** fue el modelo de atención integral en centros de terapia de hemofilia (n=4742).
 - **El comparador** fue el modelo no integral (n=2112).
 - **El desenlace** días de hospitalización fue definido como el número de días de estancia hospitalaria en cada grupo (intervención vs control).
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Yeung 2016 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2016).
- Daño articular:
 - Para este desenlace se contó con una RS: RS de Yeung 2016 (52).
 - Para daño articular, la RS de Yeung 2016 realizó un MA de 2 estudios observacionales (n=10 763). Con las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con hemofilia A o B de entre 0 a 70 años.
 - **La intervención** fue el modelo de atención integral en centros de terapia de hemofilia.
 - **El comparador** fue el modelo no integral.
 - **El desenlace** daño articular fue definido como el hallazgo de limitaciones en los rangos de movilidad articular en cada grupo (intervención vs control).
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Yeung 2016 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2016).
- Conocimientos del paciente:
 - Para este desenlace se contó con una RS: RS de Yeung 2016 (52).
 - Para conocimientos del paciente, la RS de Yeung 2016 realizó un MA de 1 estudio observacional (n=104). Con las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con hemofilia A o B de entre 0 a 70 años.
 - **La intervención** fue el modelo de atención integral en centros de terapia de hemofilia.
 - **El comparador** fue el modelo no integral.
 - **El desenlace** conocimientos sobre la enfermedad fue definido como el nivel de conocimientos según un cuestionario aplicado a los pacientes en cada grupo (intervención vs control).
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Yeung 2016 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2016).

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Autores: David García-Gomero Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Yeung 2016 (52). • Días perdidos de trabajo o escuela: RS de Yeung 2016 (52). • Visitas a salas de emergencia: RS de Yeung 2016 (52). • Días de hospitalización: RS de Yeung 2016 (52). • Daño articular: RS de Yeung 2016 (52). • Conocimientos del paciente: RS de Yeung 2016 (52). 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Modelo integrativo	Modelo no integrativo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	1 EO	149/1979 (7,5%)	86/971 (8,9%)	RR 0,6 (0,5 a 0,8)	35 menos por 1000 (de 18 menos a 44 menos)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Días perdidos de trabajo o escuela	3 EO	4742	2112	-	MD -10,2 (IC no reportado)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Visitas a salas de emergencia	2 EO	557/1907 (29,2%)	225/639 (35,2%)	RR 0,6 (0,5 a 0,7)	141 menos por 1000 (de 106 menos a 176 menos)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Días de hospitalización	1 EO	4742	2112	-	MD -7,6 (IC no reportado)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Daño articular	2 EO	Los usuarios que recibieron un modelo de atención integral tuvieron menos limitaciones en los rangos de movimiento articular que los que no recibieron dicho modelo, tanto para enfermedad leve, como moderada y severa.				⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Conocimientos de los pacientes	1 EO	Los usuarios que recibieron un modelo de atención integral tuvieron mejores conocimientos sobre la enfermedad que los que no recibieron dicho modelo, luego de 12 meses de haberse implementado.				⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
IC: Intervalo de confianza; EO: estudio observacional; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo en estudios observacionales (sesgo de selección) b. Se bajó un nivel de certeza de evidencia porque no se hizo ajuste de confusores. c. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, pues algunos estudios no integraban pacientes con hemofilia B.							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

PICO 6: En pacientes con hemofilia A o B, ¿se debe utilizar el modelo de atención integral?	
Población:	Pacientes con hemofilia A o B.
Intervenciones para comparar:	Modelo integrativo / Modelo no integrativo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Días perdidos de trabajo o escuela • Visitas a emergencia • Días de hospitalización • Daño articular • Conocimientos del paciente
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio		Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG considera que los beneficios serían grandes por efecto sobre desenlaces críticos como mortalidad, días perdidos de trabajo y daño articular.
		Mortalidad	1 EO	RR 0,6 (0,5 a 0,8)	35 menos por 1000 (de 18 menos a 44 menos)	
		Días perdidos de trabajo o escuela	3 EO	-	MD -10,2 (IC no reportado)	
		Visitas a salas de emergencia	2 EO	RR 0,6 (0,5 a 0,7)	141 menos por 1000 (de 106 menos a 176 menos)	
		Días de hospitalización	1 EO	-	MD -7,6 (IC no reportado)	
		Daño articular	2 EO	Los usuarios que recibieron un modelo de atención integral tuvieron menos limitaciones en los rangos de movimiento articular que los que no recibieron dicho modelo, tanto para enfermedad leve, como moderada y severa.		
		Conocimientos de los pacientes	1 EO	Los usuarios que recibieron un modelo de atención integral tuvieron mejores conocimientos sobre la enfermedad que los que no recibieron dicho modelo, luego de 12 meses de haberse implementado.		
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio		Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce					El GEG considera que, si bien no existe evidencia respecto a los daños, es probable que estos sean triviales.	
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio		Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios		Desenlaces (outcomes)	Certeza de evidencia	Tipo de desenlace	El GEG considera que la certeza de evidencia global es muy baja, especialmente para los desenlaces críticos.	
		Mortalidad	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
		Días perdidos de trabajo o escuela	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO		

	<table border="1"> <tr> <td>Visitas a salas de emergencia</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Días de hospitalización</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Daño articular</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Conocimientos de los pacientes</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </table>	Visitas a salas de emergencia	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	Días de hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	Daño articular	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Conocimientos de los pacientes	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Visitas a salas de emergencia	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE												
Días de hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE												
Daño articular	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO												
Conocimientos de los pacientes	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE												
Desenlaces importantes para los pacientes:														
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		El GEG considera que podrían incluirse calidad de vida y desarrollo de inhibidores.												
Balance de los efectos:														
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que, en todos los casos, el balance de efectos favorecería a la intervención.												
Uso de recursos:														
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input checked="" type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	No existe evidencia respecto a los costos del modelo integral.	El GEG considera que, si bien no se cuenta con estudios económicos, podría tenerse ahorros moderados sobre la base de la reducción de días de hospitalización y mayor asistencia al trabajo o escuela.												
Inequidad:														
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Incrementa la inequidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente incremente la inequidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que la intervención necesita ser implementada en los centros con mayor concentración de pacientes en regiones fuera de Lima, pues actualmente su implementación probablemente reduciría la equidad.												
Aceptabilidad:														
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que la mayoría de los profesionales de salud sí estaría de acuerdo con la intervención.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que, probablemente los pacientes aceptarían la intervención.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que se cuenta con todos los especialistas necesarios para implementar el modelo; sin embargo, se necesitará capacitación para que su implementación efectiva.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El GEG consideró que los beneficios serían grandes y los daños serían triviales. Por este motivo se optó por emitir una recomendación a favor.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que, a pesar de tener una certeza de evidencia muy baja, la implementación de la intervención generaría ahorros moderados al sistema de salud, además de ser aceptada por médicos y pacientes, su implementación factible e incrementa la equidad. Por tal motivo, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B, recomendamos coordinar la prestación de un modelo de atención integral que involucre a un equipo multidisciplinario de profesionales sanitarios con conocimientos y experiencia en hemofilia.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre las prioridades en el tratamiento y la atención de la hemofilia, para tal fin, considerando el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) se puntualizan los ámbitos de abordaje en estos pacientes.</p>	<p>Las prioridades en el tratamiento y la atención de la hemofilia incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevención de sangrado y daño articular, • Manejo inmediato de episodios hemorrágicos, incluidos terapia y rehabilitación después de hemorragias articulares, • Manejo del dolor, • Manejo de complicaciones musculoesqueléticas, • Prevención y manejo de inhibidores, • Manejo de comorbilidades, • Cuidado dental, • Evaluaciones de la calidad de vida y apoyo psicosocial, • Asesoramiento y diagnóstico genético, Educación y apoyo continuo para el paciente / cuidador / familiares.
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre los miembros principales del equipo de atención integral para los pacientes con hemofilia, para tal fin, se</p>	<p>Los miembros principales del equipo de atención integral (equipo central) deben consistir en:</p>

<p>consideró el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Un médico hematólogo (en caso de que no se disponga, un médico capacitado en hemofilia), • Una coordinadora de enfermería, • Especialistas musculoesqueléticos (incluye traumatólogos, reumatólogos y terapeutas físicos), • Químico farmacéutico, • Especialistas en laboratorio, • Especialistas psicosociales (psicólogos, trabajadores sociales), • Los cuidadores del paciente, y la familia. <p>Los roles asumidos por los miembros del equipo central pueden diferir en diferentes establecimientos de salud dependiendo de la disponibilidad y experiencia del personal capacitado y la organización de los servicios dentro del establecimiento.</p>
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre los miembros complementarios del equipo de atención integral para los pacientes con hemofilia, para tal fin, se consideró el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>El equipo de atención integral también debe incluir o tener acceso a otros especialistas, según sea necesario para abordar problemas de salud específicos que pueden presentar los pacientes. Estos incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odontólogos con experiencia en hemofilia, • Especialista en dolor crónico, • Genetista, • Gastroenterólogo o hepatólogo, • Infectólogo, • Inmunólogo, • Ginecólogo-obstetra, <p>Consejero vocacional.</p>
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre la frecuencia de la atención integral para los pacientes con hemofilia, para tal fin, se consideró el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>Para las personas con hemofilia, se debería indicar un chequeo multidisciplinario que incluya evaluaciones hematológicas, musculoesqueléticas y de calidad de vida por parte de los miembros del equipo central de atención integral. Este chequeo se realizará al menos una vez al año en adultos, o cada 6 meses en niños hasta los 17 años de edad.</p>
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre la indicación de actividad</p>	<p>Si bien se debe promover la actividad física en los pacientes con hemofilia, se debería</p>

<p>física en los pacientes con hemofilia, para tal fin, se consideró el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>consultar con un fisioterapeuta u otro especialista musculoesquelético antes de realizar deportes y actividades físicas para analizar su idoneidad específica personalizada y/o uso de equipo de protección. Sería preferible indicar a los pacientes no realizar deportes de contacto.</p>
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre la indicación de actividad física en los pacientes con hemofilia, para tal fin, se consideró el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>Para las personas con hemofilia con sangrado articular o artropatía hemofílica establecida o después de su recuperación, se debería indicar fisioterapia y actividades de rehabilitación de manera inmediata.</p>
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre la indicación de valoración odontológica, manejo de erupciones dentales y cuidados en la higiene en los pacientes con hemofilia, para tal fin, se consideró el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>Para los niños y adultos con hemofilia, se debería derivar al servicio de odontología para una atención de salud bucal y dental preventiva regular como parte de la atención integral de la hemofilia.</p>
	<p>Para los niños con hemofilia, se debería indicar la referencia a un centro de atención dental en el momento de la primera erupción dental (alrededor de los 6 meses de edad) o antes de la edad de 1 año para reducir las complicaciones, la morbilidad, los costos y los impactos psicosociales y de salud asociados con enfermedades bucales en personas con hemofilia.</p>
	<p>Para los niños con hemofilia de 6 años o menos, se debe indicar la supervisión de los padres/cuidadores sobre el cepillado de los dientes y atender a una consejería higiénico dietética apropiada.</p>
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre la logística necesaria para la atención de emergencia de los pacientes con hemofilia, para tal fin, se consideró el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>La atención de emergencia debe estar disponible, con los siguientes servicios y recursos esenciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Servicios de laboratorio de coagulación con capacidad para realizar análisis de factores de coagulación y pruebas de inhibidores precisos, suministro de CFC, derivados de plasma o recombinantes, agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico) y agentes bypass para el tratamiento de inhibidores de alta respuesta.

	<ul style="list-style-type: none">• Cuando no se disponga de CFC, se debería disponer de un suministro de componentes sanguíneos seguros como plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado para el tratamiento inicial, siempre que se realice un tamizaje adecuado.• Disponibilidad de estudios de imágenes para valoración de episodios de sangrado. <p>Yeso y/o entablillado y ayudas para la movilidad / apoyo, según necesidad.</p>
--	--

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

Introducción

Las hemorragias en los pacientes con hemofilia pueden subclasificarse en hemorragias que conllevan riesgo vital y hemorragias que no conllevan riesgo vital (18). Las hemorragias que conllevan riesgo vital son aquellas que amenazan a corto plazo la vida del paciente con hemofilia y que requieren una reposición inmediata de factores de coagulación (15). Entre estas hemorragias tenemos a las intracraneales, por el riesgo inmediato de herniación; la hemorragia del piso de la boca, lengua y faringe, por el riesgo de compromiso de la vía aérea; y finalmente, la hemorragia gastrointestinal, por el riesgo de shock hipovolémico (53).

Las opciones terapéuticas disponibles en EsSalud son los concentrados de factores VIII y IX; sin embargo, la evidencia no es clara respecto a las dosis que deberían utilizarse. En tal sentido, se plantea valorar la evidencia existente respecto al manejo de las hemorragias graves con concentrados de factor.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7.1	Pacientes con hemofilia A con hemorragias graves (sistema nervioso central, gastrointestinal, cuello y faringe)	Concentrado de factor VIII o IX en dosis baja o intermedia/ Concentrado de factor VIII o IX en dosis alta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Días perdidos de trabajo • Tiempo de hospitalización • Calidad de vida • Daño articular

Búsqueda de RS:

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

Se encontraron dos revisiones sistemáticas y cinco estudios observacionales, no obstante, estos estudios no valoraron intervenciones disponibles en el sistema de salud. Por ese motivo, se decidió emitir tres puntos de buena práctica clínica al respecto.

Puntos de BPC:

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

Justificación	BPC
El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica referido al abordaje de la hemorragia intracraneal en el contexto de pacientes con Hemofilia. Para tal fin, se	En pacientes con hemofilia A o B, en caso de traumatismo craneoencefálico significativo o sospecha clínica de

<p>consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) donde se destaca la necesidad de iniciar tratamiento inmediato con concentrado de factores ante la sospecha clínica sin necesidad de esperar exámenes auxiliares adicionales. A la vez, la hemorragia intracraneal, puede ser indicación de profilaxis a corto o a largo plazo según el escenario.</p>	<p>hemorragia intracraneal y/o del sistema nervioso central, se requiere lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento inmediato con infusión de concentrado de factores sin esperar a que se desarrollen más síntomas o evaluación de laboratorio o radiológica. • Mantener el nivel de factor entre 80 y 100% hasta que se defina la etiología. Si se confirma la hemorragia, mantener el nivel de factor por lo menos hasta el séptimo día, desde el inicio del tratamiento, posteriormente disminuir al 50% del día 8 al día 21 (Tabla N° 5). • La hemorragia intracraneal puede ser una indicación de profilaxis secundaria en: episodio único (profilaxis a corto plazo durante 3-6 meses), y en caso de recurrencia podría indicarse profilaxis de por vida.
<p>El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica referido al abordaje de la hemorragia del piso de la boca, faringe y cuello, en el contexto de pacientes con Hemofilia. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) donde se destaca la necesidad de iniciar tratamiento inmediato con concentrado de factores, en un entorno de hospitalización. A la vez, será importante considerar las posibles causas y la prevención en el caso de amigdalitis bacterianas o infecciones locales.</p>	<p>Considerando que la hemorragia de piso de la boca, faringe y cuello es una emergencia por el riesgo de obstrucción de vías respiratorias, se debe considerar lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar inmediatamente con el concentrado de factor apropiado. Los niveles de factor protector deben mantenerse de 80 a 100% hasta que los síntomas desaparezcan (Tabla N° 5). • Se requiere hospitalización inmediata y evaluación por un otorrinolaringólogo. • Mantener una dieta blanda estricta hasta la resolución del episodio. • Considerar que el sangrado en la garganta o el cuello puede deberse a una patología local, traumatismo o tos intensa, y puede presentarse con hinchazón o dolor. • En pacientes con amigdalitis bacteriana o infecciones locales, para prevenir la hemorragia oral, se podría indicar el tratamiento con concentrado de factor (subir el factor mínimo a 40%), antifibrinolíticos (ácido tranexámico) además del cultivo bacteriano y tratamiento con antibióticos apropiados.

<p>El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica referido al abordaje de la hemorragia gastrointestinal, en el contexto de pacientes con Hemofilia. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) donde se destaca la necesidad valorar la causa probable en un entorno de hospitalización y el tratamiento precoz con concentrado de factores, con la monitorización permanente de la hemoglobina y signos de shock.</p>	<p>La hemorragia gastrointestinal aguda puede presentarse como hematemesis, hematoquecia (paso rectal de sangre fresca) o melena. En estos casos considere lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En un paciente con enfermedad hepática, el primer indicio de hemorragia gastrointestinal puede ser encefalopatía hepática, ya que el hígado defectuoso no puede procesar la alta carga proteica de la hemorragia gastrointestinal. • Cualquier signo de sangrado gastrointestinal y/o hemorragia aguda en el abdomen requiere una evaluación médica inmediata. • Todos los pacientes con hemorragias gastrointestinales deben ser hospitalizados. Es sugerente la evaluación por gastroenterología para realizar una endoscopia si está clínicamente indicado. • Tratar las hemorragias gastrointestinales lo antes posible después de la lesión y/o la aparición de los primeros síntomas con terapia de reemplazo con CFC para elevar el nivel de factor del paciente del 80 al 100%, manteniendo los niveles de factor hasta que la hemorragia haya cesado y la etiología de la hemorragia sea definida (Tabla N° 5). • Se podría utilizar antifibrinolíticos por vía endovenosa como terapia complementaria. • Controlar los niveles de hemoglobina con regularidad y tratar la anemia o el shock según sea necesario.
---	--

Tabla N° 5. Esquemas de tratamiento con factores derivados del plasma.

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento
Traumatismo cráneoencefálico/Hemorragia intracraneal				
Inicial	80- 100	1- 7	60- 80	1- 7
Mantenimiento*	50	8- 21	30	8- 21
Hemorragia de faringe y cuello				
Inicial	80- 100	1- 7	60- 80	1- 7
Mantenimiento*	50	8- 14	30	8- 14
Hemorragia gastrointestinal				
Inicial	80- 100	7- 14	60- 80	7- 14
Mantenimiento*	50		30	

(*) El mantenimiento será definido por el especialista según su valoración del cuadro clínico.

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

Introducción:

Dentro de las principales características clínicas de la hemofilia están las hemorragias espontáneas. Estas pueden ser causadas por traumatismos, con frecuencia en el sistema musculoesquelético, y de manera predominante, hemorragias intraarticulares en grandes articulaciones sinoviales, como tobillos, rodillas, y codos; lo cual representa como el 80% (54) de las hemorragias. Las hemorragias hemofílicas también son comunes en músculos y tejidos blandos mucosos, y menos frecuentes en tejidos blandos como el cerebro, y órganos internos (15). Independientemente del tejido que haya sido afectado, este debe ser evaluado por un especialista, en caso se requiera un tratamiento en concreto para el tratamiento de hemorragias relacionadas con tejidos específicos.

Para poder detener la hemorragia, prevenir su recurrencia, limitar sus complicaciones y finalmente restaurar, de ser posible, la función del tejido u órgano a su estado previo a la hemorragia, es necesaria su atención inmediata con concentrados de factor de coagulación y dar la oportuna rehabilitación (15). En ese sentido, esta pregunta clínica busca evaluar cuál es la mejor opción de manejo de las hemorragias con CFC en paciente hemofílicos que presenten hemorragia que no conllevan un riesgo vital inmediato, centrándonos principalmente en la hemartrosis aguda, hemorragia muscular superficial, hemorragia muscular de las iliopsoas, hematuria, y laceración profunda.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8.1	Pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores, con hemorragias (hemartrosis aguda inicial, hemorragia muscular superficial, hemorragia muscular de las iliopsoas, hematuria, laceración profunda)	Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis baja o intermedia / Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis alta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Daño articular • Tiempo de hospitalización • Días perdidos de trabajo • Calidad de vida

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N°1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**). Sin embargo, no se encontró ninguna RS, que se ajuste a nuestra pregunta PICO o que valorará los desenlaces previamente especificados. Por ese motivo, el GEG decidió emitir cinco puntos de buena práctica clínica al respecto.

Puntos de BPC:

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

Justificación	Punto de Buena Práctica Clínica
<p>El GEG consideró necesario sugerir los siguientes puntos de buena práctica clínica en los pacientes que presenten hemartrosis aguda o hemorragia muscular superficial, dado que, la falta de tratamiento con CFC propiciaría la pérdida del rango de movimiento, limitando tanto la flexión como la extensión de las articulaciones diana. En la misma línea que la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) se recomienda la administración de CFC lo más antes posible (Ver Tabla N° 6), tan pronto se sospeche de la presencia de una hemorragia, y antes de que se manifieste inflamación, pérdida de la función articular y dolor. Cuando se presenta un evento agudo, se recomienda la evaluación de la hemorragia, mediante la valoración del historial de hemorragias, examen físico y valoración del dolor. En caso de que el sangrado persista, se deberá adoptar un plan que valore con mayor amplitud la valoración diagnóstica (es decir, ensayos de factor), y/o intensificar el tratamiento con CFC.</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B, en caso de hemartrosis aguda o hemorragia muscular superficial, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con hemartrosis aguda o con hemorragia muscular superficial (exceptuando el músculo iliopsoas), se debe administrar terapia de reemplazo tan pronto como el paciente sospeche de una hemorragia, a una dosis suficiente para elevar el nivel del factor de 40% a 60% en hemofilia A y B (Tabla N° 6), hasta que se detenga el sangrado; y de preferencia antes del inicio de hinchazón, pérdida de la función articular y dolor. • La evaluación de la hemartrosis aguda debe incluir evaluación de antecedentes, examen físico y evaluación del dolor. • De persistir el sangrado durante las próximas 6 a 12 horas, se deberá adoptar un plan de evaluación, incluida una evaluación de diagnóstico adicional y/o intensificación de la terapia de reemplazo con CFC.

El GEG señala que con frecuencia es necesario administrar dosis adicionales de CFC para lograr una respuesta óptima, y reducir el dolor e inflamación, y generar un incremento en el rango de movimiento de la articulación. Para ello, se coincide con las dosis establecidas en la BPC previa (Ver Tabla N° 6), a las 12 horas en la hemofilia A o 24 horas en la hemofilia B, para lograr la resolución completa.

En caso de presentarse una nueva hemorragia, el GEG señaló que esta se puede definir como, el sangrado posterior a la respuesta inicial moderada a excelente del tratamiento hemostático inicial, y 72h después de haber interrumpido el tratamiento para la hemorragia original. En ese sentido, fue necesario uniformizar los conceptos o definiciones de la respuesta del tratamiento, según lo propuesto por la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15), y que se expresan en la tabla que acompaña a la BPC.

En pacientes con hemartrosis aguda, se recomienda lo siguiente:

- Dependiendo de la respuesta a la primera dosis de tratamiento, una dosis adicional a las 12 horas después de la dosis de carga inicial para la hemofilia A (si usa FVIII de vida media estándar), o después de 24 horas para la hemofilia B (si se usa factor IX de vida media estándar) puede ser necesario para lograr la resolución completa.
- Después de una respuesta inicial de moderada a excelente del tratamiento hemostático, una nueva hemorragia se define como una hemorragia 72 horas después de interrumpir el tratamiento para la hemorragia original, para la cual se inició el tratamiento. Considerar las siguientes definiciones para la respuesta del tratamiento, detalladas a continuación:

Tabla 7. Definiciones de respuesta al tratamiento.

Respuesta del tratamiento	Definición
Excelente	Alivio completo del dolor y / o resolución completa de los signos de sangrado continuo después de la infusión inicial dentro de las 8h y no requiriendo cualquier otra terapia de reemplazo con CFC dentro de las 72h posteriores al inicio de la hemorragia.
Bueno	Alivio significativo del dolor y / o mejoría de los signos de hemorragia en aproximadamente 8h después de una sola perfusión, pero requiriendo más de 1 dosis de terapia de reemplazo con CFC en 72h para una resolución completa.
Moderado	Alivio moderado del dolor y / o mejoría de los signos de hemorragia dentro de aproximadamente 8h después de la infusión inicial y requiriendo más de 1 infusión en 72h, pero sin resolución completa.
Ninguno	Mejora mínima o nula, o empeoramiento de la afección, aproximadamente en las 8 h posteriores a la infusión inicial.

<p>Los siguientes puntos de buena práctica clínica se establecen en pacientes con hemorragias en el músculo iliopsoas, dado que, este evento puede generar daños musculoesqueléticos. En ese sentido, el GEG recomienda administrar CFC de manera inmediata para prevenir y reducir al mínimo las complicaciones inherentes. Estos pacientes podrían necesitar de hospitalización y control del dolor, por lo que, se recomienda su evaluación. Se indica reposo estricto en cama, para evitar la exacerbación del dolor y presencia de sangrado. Dado que, la presentación de la hemorragia en el iliopsoas podría resultar engañosa, se recomienda utilizar estudios de imágenes como: ecografía, tomografía computarizada, o resonancia magnética; tanto para la confirmación del diagnóstico, como para continuar con la monitorización del paciente.</p> <p>Por otro lado, el GEG también consideró necesario indicar que se debe restringir la actividad física del paciente, con el fin de prevenir la presentación de nuevos episodios de sangrado. Asimismo, en caso de que el paciente manifieste déficit neuromuscular residual, se recomienda brindar soporte ortopédico.</p>	<p>En pacientes con hemorragia muscular de las iliopsoas, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes hemofílicos con hemorragia del músculo iliopsoas, se debe elevar el nivel del factor inmediatamente de 80% a 100% en hemofilia A, y de 60% a 80% en hemofilia B (Tabla N° 6). • En los pacientes con hemorragia muscular del iliopsoas, valorar la posibilidad de hospitalización para observación y control del dolor. • Puede indicarse el reposo estricto en cama, pues la deambulación con muletas puede causar contracciones musculares que exacerbaban el dolor y sangrado. • Para confirmar el diagnóstico y realizar el seguimiento de la hemorragia muscular del iliopsoas, utilizar estudios de imagen como: ecografía, tomografía computarizada, o resonancia magnética; según factibilidad. • La actividad física debe restringirse hasta que el dolor se resuelva y la extensión de la cadera mejore. Un programa de ejercicios físicos cuidadosamente supervisado ayudará a restaurar la extensión completa de la cadera, así como la actividad completa y función, ayudando a prevenir el resangrado. • En caso persista el déficit neuromuscular residual, brindar soporte ortopédico, especialmente para evitar la flexión de la rodilla debido a la debilidad del cuádriceps.
<p>El GEG señala que la hemorragia en los riñones puede ocurrir de manera espontánea o después de una lesión, y con la finalidad de reducir el sangrado, la recurrencia y sus complicaciones futuras, así como recuperar la función del órgano a su estado previo al sangrado; se indican los siguientes puntos de buena práctica clínica, acorde con las recomendaciones de la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con hemorragia renal, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A los pacientes con hematuria leve indolora, tratar con reposo en cama e hidratación vigorosa (3 L/m² de superficie corporal / día), con o sin reemplazo de CFC, según factibilidad, por 48 horas a menos que exista insuficiencia renal o cardíaca concurrente. • En los pacientes hemofílicos con hemorragia del tracto urinario persistente, o con presencia de dolor, identificar el lugar de sangrado, y administrar tratamiento con CFC hasta elevar el nivel del factor a 50% en hemofilia A y 40% en hemofilia B, y este tratamiento deberá continuar hasta la resolución del sangrado (Tabla N° 6).

	<ul style="list-style-type: none"> • Si hay dolor o hematuria macroscópica persistente, es importante vigilar los coágulos y la obstrucción urinaria. En todo caso, está contraindicado el uso de agentes antifibrinolíticos. • Derivar al paciente a un urólogo para la evaluación de una causa local, si persiste la hematuria (hematuria macroscópica o microscópica) o si hay episodios repetidos.
<p>El GEG consideró necesario incluir esta BPC en caso de que el paciente presente laceraciones profundas, ya sea causadas por cortes o rasguños profundos en la superficie de la piel, con la finalidad de reducir el sangrado, la recurrencia y sus complicaciones futuras; se indican los siguientes puntos de buena práctica clínica, acorde con las recomendaciones de la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con laceración profunda, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes hemofílicos con laceraciones y abrasiones, se debe administrar la terapia de reemplazo hasta elevar el nivel del factor de 50% en hemofilia A y de 40% en hemofilia B; y la herida deberá ser suturada inmediatamente, si procede, en consulta con cirujanos apropiados (Tabla N° 6). • Se debe considerar la cobertura hemostática para la extracción de la sutura, si el riesgo de hemorragia se considera alto.

Tabla N° 6. Esquemas de tratamiento con factores derivados del plasma.

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento
Hemartrosis	40-60	1-2	40-60	1-2
Músculo superficial / no compromiso NV (excepto iliopsoas)	40-60	2-3	40-60	2-3
Iliopsoas o músculo profundo con lesión NV o pérdida inicial sustancial de sangre				
Inicial	80-100	1-2	60- 80	1-2
Mantenimiento*	30-60	3-5	30-60	3-5
Hemorragia renal	50	3-5	40	3-5
Laceración profunda	50	5-7	40	5-7

(*) El mantenimiento será definido por el especialista según su valoración del cuadro clínico.

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

Introducción

Las cirugías y procedimientos quirúrgicos en pacientes con hemofilia deben contemplar el riesgo de sangrado. En tal sentido, será fundamental considerar la administración previa de concentrados de factor VIII o IX y de agentes bypass (15). De la misma manera, será fundamental la monitorización de las pérdidas y los requerimientos sanguíneos (55). En un paciente con hemofilia con un abordaje adecuado, el objetivo será mantener sus pérdidas y requerimientos sanguíneos en rangos similares a los de un paciente no hemofílico con una necesidad mínima adicional de concentrado de factores y agentes bypass (56).

Para lograr este objetivo, la administración de concentrados de factor dependerá del tipo de procedimiento a realizarse, sea cirugía mayor o menor (2). No hay una definición clara respecto a las dosis a administrarse, por lo cual, se formuló esta pregunta clínica para valorar la evidencia disponible respecto a este aspecto y consideraciones adicionales.

Tipo de procedimientos quirúrgicos.

Cirugías mayores	Cirugías menores
Extracción dental múltiple	Colocación de catéter central
Sinovectomía	Marcapaso
Reemplazo articular total	Desbridamiento de heridas
Amputación de miembro	Radiosinovectomía
Fijación de fractura ósea	Herniorrafía
Desbridamiento de hueso o tejido por	Lipoma
Infecciones	Hidrocele
Osteotomía	Circuncisión
Artrodesis	Cistoscopia
Pseudotumor	Cataratas
Fasciotomía	Pleurocentesis
Osteosíntesis	Artroscopia
Toracotomía	Aspiración con aguja fina
Trasplante de córnea	Colangiopancreatografía
Resección de tumor de vejiga	Colonoscopia con biopsia
Trasplante hepático	Gastroduodenoscopia con biopsia
Cirugía Cardíaca	Hemorroidectomía
Drenaje peritoneal	Colecistectomía
Hematoma retroperitoneal	Adenoidectomía
Embolectomía	Broncoscopia con biopsia
Drenaje de hematoma en cavidad oral	Extracción de un solo diente
	Intervención de lecho ungual
	Injerto de piel

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
9.1	Pacientes con hemofilia A o B que serán sometidos a cirugías mayores y menores	Concentrado de factor VIII o IX dosis baja/ Concentrado de factor VIII o IX en dosis alta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Días perdidos de trabajo • Sangrado intraoperatorio • Transfusiones • Tiempo de hospitalización • Calidad de vida • Daño articular

Búsqueda de RS:

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

Se encontraron dos RS, no obstante, estos estudios no evaluaron los desenlaces de interés ni intervenciones involucradas en la pregunta. Por ese motivo, se decidió emitir siete puntos de buena práctica clínica al respecto.

Puntos de BPC:

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica referido a la logística necesaria para el abordaje de los pacientes con hemofilia en el contexto de procedimientos quirúrgicos. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) donde se puntualizan estos aspectos en relación con recursos humanos, medicamentos, laboratorio y banco de sangre (56).</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B, aquellos que requieran cirugía deben ser tratados en un centro con experiencia en hemofilia y que dispongan de la logística necesaria para el manejo de estos pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematólogos con experiencia en el manejo de pacientes con hemofilia. • Cantidades suficientes de CFC para la cirugía en sí y para mantener una cobertura adecuada después de la operación durante el tiempo requerido para la recuperación y/o rehabilitación. • Laboratorio adecuado para un monitoreo de los niveles de factores de coagulación en el período perioperatorio y para la realización de ensayos de inhibidores. • Disposición de un banco de sangre con hemocomponentes y componentes del

	<p>plasma las 24 horas del día y 365 días al año.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anestesiólogo con experiencia en trastornos hemorrágicos.
<p>El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica referido al uso de concentrado de factores en el contexto perioperatorio. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) donde se puntualizan las dosis a utilizarse según el tipo de procedimiento y los términos de adecuación de la hemostasia.</p>	<p>Para los pacientes con hemofilia que requieren cirugía, deben estar disponibles cantidades suficientes de CFC para la cirugía en sí y para mantener una cobertura adecuada después de la operación durante el tiempo requerido para la recuperación y/o rehabilitación. Las dosis para utilizarse según el tipo de procedimiento se mencionan en la Tabla N° 8 y la adecuación de la hemostasia en procedimientos quirúrgicos, se describe en la Tabla N° 9.</p> <p>El tratamiento con concentrado de factores debe considerarse antes de procedimientos de diagnóstico invasivos como punción lumbar, determinación de gases en sangre arterial o endoscopia con biopsia.</p>
<p>El GEG consideró relevante emitir un punto de buena práctica referido a la utilización de antifibrinolíticos y tromboprolifaxis. Según el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia, el uso de antifibrinolíticos solo podría contemplarse en procedimientos odontológicos (57), cuando no haya disponibilidad del concentrado de factor. Por su parte, la tromboprolifaxis rutinaria está desaconsejada (58).</p>	<p>El uso de antifibrinolíticos podría indicarse como coadyuvante en extracciones dentarias únicas, colocación de implantes periodontales y cirugía periodontal.</p> <p>Para los pacientes con hemofilia A y B que se someten a una cirugía mayor, no es aconsejable el uso rutinario de tromboprolifaxis farmacológica, siempre considerando una evaluación individualizada.</p>
<p>El GEG consideró relevante emitir un punto de buena práctica referido a la valoración de los inhibidores, sobre la base del consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15), y a la vez, considerando la utilización de las opciones terapéuticas disponibles como CCPa o rFVIIa a criterio médico y con un abordaje individualizado.</p>	<p>Los inhibidores deben evaluarse antes de la cirugía y cuando exista una respuesta subóptima al tratamiento en el período postoperatorio.</p> <p>Para el tratamiento del sangrado de pacientes con Hemofilia A o B e inhibidores, se aconseja la utilización de las opciones terapéuticas disponibles (rFVIIa o CCPa) sobre la base de un manejo individualizado según las características clínicas y la respuesta del paciente.</p>

Tabla N° 8. Tratamiento perioperatorio con concentrado de factores.

Tipo de cirugía	Hemofilia A		Hemofilia B	
	(UI/dL)	Días de tratamiento	(UI/dL)	Días de tratamiento
Cirugía mayor				
Preoperatorio	80- 100	1- 7	60 - 80	
Posoperatorio	60 – 80	1 – 3	40 – 60	1 – 3
	40 – 60	4 – 6	30 – 50	4 – 6
	30 - 50	7 -14	20 - 40	7 – 14
Cirugía menor				
Preoperatorio	50 - 80		50 - 80	
Posoperatorio	30 - 80	1 - 5	30 - 80	1 - 5

Tabla N° 9. Definiciones de adecuación de hemostasia en procedimientos quirúrgicos.

<p>Excelente</p> <p>Pérdida sanguínea intraoperatoria y postoperatoria similar (dentro del 10%) a la de un paciente no hemofílico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y • Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las de un paciente no hemofílico.
<p>Buena</p> <p>La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó ligeramente por encima de lo esperado para un paciente no hemofílico (entre 10% y el 25% de lo esperado), pero el cirujano / anestesista involucrado considera que la diferencia es clínicamente insignificante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se necesitan dosis adicionales (no planificadas) de FVIII / FIX / agentes bypass, y • Las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las del paciente no hemofílico.
<p>Regular</p> <p>La pérdida de sangre intraoperatoria y / o posoperatoria aumentó por encima de lo esperado (25% - 50%) para un paciente no hemofílico, y se necesita tratamiento adicional.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se necesita una dosis adicional (no planificada) de FVIII / FIX / agentes bypass. • Aumento del requerimiento de componentes sanguíneos (dentro de 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado.
<p>Pobre/Ninguno</p> <p>Pérdida de sangre significativa intraoperatoria y / o posoperatoria que aumenta sustancialmente por encima de lo esperado (> 50%) para un paciente no hemofílico, requiere intervención y no se explica por un problema médico o quirúrgico que no sea la hemofilia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión inesperada o traslado inesperado a la UCI debido a hemorragia, o • Requerimiento del componente sanguíneo sustancialmente aumentado (> 2 veces) del requerimiento de transfusión anticipado.

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo con la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. Referencias

1. W Keith Hoots, MD Amy D Shapiro, MD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. .
2. IETSI. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia. Guía en Versión Extensa. GPC N°1. Perú, Julio 2016.
3. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
4. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j4008.
6. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.
7. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The NewcastleOttawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
8. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
9. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
10. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2016.
11. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2089.
12. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
13. Gomez K, Chitlur M; GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2013 Apr;109(4):738-43. doi: 10.1160/TH12-02-0108. Epub 2013 Jan 31.

14. Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost*. 2002 Jun;28(3):247-56. doi: 10.1055/s-2002-32658. PMID: 12098084.
15. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26(S6):1–158.
16. Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2):210-5. doi: 10.1007/s11239-013-0910-3. PMID: 23504571.
17. Nair PS, Shetty S, Ghosh K. A homozygous female hemophilia A. *Indian J Hum Genet*. 2012 Jan;18(1):134–6.
18. Ministerio de Salud. Guía Clínica Hemofilia. Santiago: Ministerio de Salud de Chile, 2013.
19. Cannavò A, Valsecchi C, Garagiola I, et al. Nonneutralizing antibodies against factor VIII and risk of inhibitor development in severe hemophilia A. *Blood* 2017; 129:1245.
20. Whelan SF, Hofbauer CJ, Horling FM, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. *Blood* 2013; 121:1039.
21. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol* 2019; 102:111.
22. Mannucci PM, Mancuso ME, Franchini M. Tailoring hemostatic therapies to lower inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1330.
23. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Nov;35(8):786-93.
24. Ligocki CC, Abadeh A, Wang KC, Adams-Webber T, Blanchette VS, Doria AS. A systematic review of ultrasound imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):598-612.
25. Oficina de Planeamiento Estratégico. Tarifario Institucional 2019. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2019.
26. Bakeer N. A new wave in the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2017; 23:491.
27. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 379:1447.
28. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125:2038.
29. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Protocolo clínico para el tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia, Marzo 2015.
30. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016 May;22(3):342-8.
31. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019 Jul;25(4):633-639.
32. 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 Aug 9;357(6):535-44.
33. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011 Apr;9(4):700-10.

34. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2017 Nov;15(11):2115-2124.
35. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M; LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost.* 2015 Mar;13(3):360-9.
36. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;(9):CD003429.
37. Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 25;9(9):CD011441.
38. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(11):759-74.
39. Miners A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2009;15(4):881-87.
40. Castro Jaramillo HE, Moreno Viscaya M, Mejia AE. Cost-utility analysis of primary prophylaxis, compared with on-demand treatment, for patients with severe hemophilia type a in colombia. *Int J Technol Assess Health Care.* 2016 Jan;32(5):337-347.
41. Liu G, Xin Q, Chen Z, Li L, Chen T, Wu R. Cost-effectiveness Analysis of Prophylaxis Versus On-demand Treatment for Children With Hemophilia B Without Inhibitors in China. *Clin Ther.* 2021 Aug 12:S0149-2918(21)00248-4.
42. Risebrough N, Oh P, Blanchette V, Curtin J, Hitzler J, Feldman BM. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2008;14(4):743-52.
43. Colombo GL, Di Matteo S, Mancuso ME, Santagostino E. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:55-61.
44. Farrugia A, Cassar J, Kimber MC, et al. Treatment for life for severe haemophilia A—a cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. *Haemophilia.* 2013;19(4):e228-38.
45. Lippert B, Berger K, Berntorp E, et al. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16(7):477-85.
46. Knight C, Paisley S, Wight J, Jones ML. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemophilia.* 2003;9(4):521-40.
47. Rasekh HR, Imani A, Karimi M, Golestani M. Cost-utility analysis of immune tolerance induction therapy versus on-demand treatment with recombinant factor VII for hemophilia A with high titer inhibitors in Iran. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:207-12.
48. Ekert H, Brewin T, Boey W, Davey P, Tilden D. Cost-utility analysis of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in six children with long-standing inhibitors to factor VIII or IX. *Haemophilia.* 2001;7(3):279-85.
49. Sachdeva A, Gunasekaran V, Ramya HN, Dass J, Kotwal J, Seth T, Das S, Garg K, Kalra M, Sirisha RS, Prakash A; 'Consensus in Diagnosis and Management of Hemophilia' Committee*, Indian Academy of Pediatrics. Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics in Diagnosis and Management of Hemophilia. *Indian Pediatr.* 2018 Jul 15;55(7):582-590.
50. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* 2000; 96 (2): 437 - 442.
51. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia.* 2004; 10 (Suppl 4): 9 - 13.

52. Yeung CH, Santesso N, Pai M, Kessler C, Key NS, Makris M, Navarro-Ruan T, Soucie JM, Schünemann HJ, Iorio A. Care models in the management of haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016 Jul;22 Suppl 3(Suppl 3):31-40.
53. Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D, Yang S. Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 28;(8):CD010761.
54. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 1998 Jan;10(1):86-90.
55. Hermans C, Altisent C, Batorova A. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literatura review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009; 15 (3): 639-658.
56. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31 (5): 538 - 543.
57. van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 19;4(4):CD011385.
58. Desjonqueres A, Guillet B, Beurrier P, et al. Bleeding risk for patients with haemophilia under antithrombotic therapy: results of the French multicentric study ERHEA. *Br J Haematol*. 2019; 185(4):764-767.



EsSalud

Domingo Cueto 120, Jesús María
Lima - Perú. Tel. 265-6000 / 265-7000



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
HEMOFILIA**

ANEXOS

GPC N°43

Setiembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Martha Carolina Linares Barrantes

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Eric Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apoyala Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Herrera Cunti Celina, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Bustinza Álvarez Adriana Janet, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Chumpitaz Anchiraico Gloria Antonieta, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Del Villar Alarcón Carmen Anita, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Ormeño Apaza Walter, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Trujillo Cerna Maribel, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Yanac Ávila Rommel Luis, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Díaz Robles David, Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA
- Loayza Urcia Nancy Elena, Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA
- Arauco Nava Pedro Antonio, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud
- Quiñones Choque Willy Efrain, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud
- Delgado Flores Carolina Jaqueline, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- García Gómero David Santiago, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Stefany Salvador Salvador, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Lourdes Carrera Acosta, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud

Revisor Clínico

Dr. Saúl Mendoza Ordoñez

Médico cirujano especialista en hematología.

Miembro de la Sociedad Peruana de Hematología

Perú

Revisor Metodológico

Dr. Álvaro Taype Rondán

Médico cirujano magister en Ciencias Epidemiológicas por la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú.

Revisor Externo

Miguel A. Escobar, M.D.

Profesor de Medicina Interna y Pediatría

Departamento de Hematología

University of Texas Health Science Center and McGovern Medical School

Gulf States hemophilia & Thrombophilia Center

Houston, Texas USA

Financiamiento

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

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia: Anexos. Lima: EsSalud; 2021”.

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	6
Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	9
Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios	33
Anexo N° 4: Consideraciones de implementación, monitoreo y prioridades de investigación de las recomendaciones priorizadas	38
Anexo N° 5: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC... ..	47
Anexo N° 6: Prioridades de investigación	51
Anexo N° 7: Sugerencias para el análisis de muestras en el laboratorio	52
A. Sugerencias para el dosaje de Factores VIII / IX.....	52
B. Sugerencias para el dosaje de inhibidores.....	53

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
 PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA
 ANEXOS

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Criterios de inclusión de las guías de práctica clínica (GPC):

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fueron pacientes con sospecha de hemofilia o con diagnóstico de hemofilia A o B
- El tópico de la GPC incluye diagnóstico o manejo
- La GPC fue publicada entre enero del 2015 y diciembre del 2020
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura
- La GPC no es adaptada o adoptada

Detalles de la búsqueda:

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Organismos recopiladores de GPC:			
Trip database (https://www.tripdatabase.com)	• haemophilia	-	0
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE) (https://www.nice.org.uk/)	• haemophilia	-	0
Base internacional de guías GRADE (http://sites.bvsalud.org/biggg/bibli o)	• haemophilia	-	2
Organismos elaboradores de GPC:			
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – México (https://www.gob.mx/salud/cenete c)	• haemophilia	-	1
Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España (http://portal.guiasalud.es)	• haemophilia	-	0
IETS Colombia (http://www.iets.org.co/)	• haemophilia	-	1
Ministerio de salud de Chile (https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/)	• haemophilia	-	1
Bases de datos:			
Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	• (((haemophilia[Title/Abstract]) AND haemophilia[MeSH Terms]) AND hemophilia[Title/Abstract]) AND hemophilia[MeSH Terms] AND (((guideline[Publication Type] OR guideline*[TI] OR recommendation*[TI]))) AND (((haemophilia[Title/Abstract]) AND haemophilia[MeSH Terms]) AND hemophilia[Title/Abstract]) AND hemophilia[MeSH Terms])	-	4
Google Scholar (https://scholar.google.com.pe/)	• Haemophilia • Hemophilia • Hemofilia	Se revisaron solo los primeros 100 resultados	5

Google (https://www.google.com)	<ul style="list-style-type: none"> • Haemophilia • Hemophilia • Hemofilia 	Se revisaron solo los primeros 100 resultados	6
---	--	---	---

Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron siete GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación
World Federation of Hemophilia - WFH	WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition	Canadá	2020
Ministerio de salud de Chile- MINSAL	Guía de práctica clínica de hemofilia	Chile	2020
The National Coagulation Centre - NCC	Adults with Haemophilia and Related Bleeding Disorders Acute Treatment Guidelines	Irlanda	2019
Sociedad Egipcia de Hemofilia - SEH	Guidelines for the management of haemophilia in Egypt	Egipto	2018
Seguro Social de Salud - EsSalud	Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de Hemofilia	Perú	2016
National Hemophilia Foundation - NHF	NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management	Estados Unidos de América	2016
Ministerio de Salud y Protección Social - MINSALUD	Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores	Colombia	2015

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar estas GPC en forma independiente utilizando el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Los puntajes de las GPC se muestran a continuación:

Ítems	GPC WFH	GPC MINSAL	GCP NCC	GPC SEH	GPC EsSalud	GPC NHF	GPC MINSALUD
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	90,0%	100,0%	83,0%	38,0%	100,0%	100,0%	82,0%
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	88,0%	86,0%	76,0%	44,0%	80,0%	98,0%	67,0%
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	79,0%	86,0%	80,0%	20,0%	78,0%	84,0%	78,0%
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	95,0%	92,0%	68,0%	40,0%	68,0%	94,0%	90,0%
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	70,0%	88,0%	86,0%	36,0%	74,0%	80,0%	75,0%
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	60,0%	84,0%	80,0%	28,0%	86,0%	74,0%	84,0%
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	96,0%	78,0%	74,0%	32,0%	66,0%	78,0%	60,0%
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	88,0%	86,0%	78,0%	46,0%	70,0%	64,0%	68,0%
Total	83,25%	87,5%	78,12%	35,5%	77,75%	84,0%	75,5%

Como se observa, se identificaron 06 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Sin embargo, el GEG consideró que, debido a la antigüedad de las

GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*, y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para todas las preguntas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas
- RN: Revisiones narrativas
- EO: Estudio observacional
- ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 01 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

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

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a diciembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 154 • Otras fuentes: 8 • Total de citas después de excluir duplicados: 157 	PICO N° 1.1	12	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed
Fecha de búsqueda: diciembre 2020
Filtros:

		• Ninguno
	Descripción	Término
#1	Población	haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept]
#2	Intervención / Comparador	(one-stage[TIAB] OR two-stage [TIAB] OR chromogenic* [TIAB] OR coagulometric[TIAB] OR coagulation[TIAB] OR coag*[TIAB]) AND assay*[TIAB]
#3	Tipo de estudio 1	("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit*[tiab] or specificit*[tiab] or predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab] or likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab] or ROC curv*[tiab] or AUC[tiab] or receiver operative characteristic[tiab] or accurac*[tiab])
#4	Tipo de estudio 2	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Gomez K, Chitlur M; GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. <i>Thromb Haemost.</i> 2013 Apr;109(4):738-43. doi: 10.1160/TH12-02-0108. Epub 2013 Jan 31 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, Hart DP, Ko RH, Perry D, Platton S, Tan-Castillo D, Young G, Luddington RJ. A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. <i>J Thromb Haemost.</i> 2016 Apr;14(4):757-64. doi: 10.1111/jth.13253. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26748742. 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2014;37(2):210-5. doi: 10.1007/s11239-013-0910-3. PMID: 23504571. 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Wojtasinska E, Rupa-Matysek J, Dziatkiewicz-Warkocz P, Kozłowska-Skrzypczak M, Gil L. Comparative Analysis of the Coagulometric and Chromogenic Methods for the Determination of Factor VIII Activity in the Plasma of Patients Suspected with Blood Coagulation Disorders [abstract]. <i>Res Pract Thromb Haemost.</i> 2020; 4 (Suppl 1). 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. <i>Semin</i> 	RN	Fue una revisión narrativa, no realizó una búsqueda

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Thromb Hemost. 2002 Jun;28(3):247-56. doi: 10.1055/s-2002-32658. PMID: 12098084.		sistemática de la evidencia
<ul style="list-style-type: none"> van Moort I, Meijer P, Priem-Visser D, van Gammeren AJ, Péquériau NCV, Leebeek FWG, Clossen MH, de Maat MPM. Analytical variation in factor VIII one-stage and chromogenic assays: Experiences from the ECAT external quality assessment programme. Haemophilia. 2019 Jan;25(1):162-169. doi: 10.1111/hae.13643. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30488994; PMCID: PMC6916413. 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Hubbard AR, Curtis AD, Barrowcliffe TW, Edwards SJ, Jennings CA, Kembell-Cook G. Assay of factor VIII concentrates: Comparison of the chromogenic and two-stage clotting assays. Thromb Res. 1986 Dec;44(6):887-91. 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Arai N, Kikuchi R, Matsushita T. Performance evaluation of Revohem™ FVIII chromogenic and Revohem™ FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. Int J Lab Hematol. 2019 Oct;41(5):664-670. doi: 10.1111/ijlh.13083. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31271527. 	EO	El estudio no valoró desenlaces ni intervenciones de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. J Thromb Haemost. 2016 Jul;14(7):1428-35. doi: 10.1111/jth.13348. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27107268. 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Kihlberg K, Strandberg K, Rosén S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. Haemophilia. 2017 Jul;23(4):620-627. doi: 10.1111/hae.13219. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28440032. 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. Haemophilia. 2018 May;24(3):492-501. doi: 10.1111/hae.13446. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29488668. 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1.1:	
<ul style="list-style-type: none"> No se incluyeron citaciones 	-

Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cuál es la metodología de laboratorio de elección para el dosaje de inhibidores?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 01 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2.1	Pacientes con sospecha de inhibidores en hemofilia A o B	Nijmegen Bethesda / Bethesda	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de aparición de inhibidores • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Repetitividad: Bland Alman • Área bajo la curva • curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad • Falsos positivos • Falsos negativos • Verdaderos positivos • Verdaderos negativos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 2	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a enero 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 81 • Otras fuentes: 5 • Total de citas después de excluir duplicados: 85 	PICO N° 2.1	9	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: enero 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept]

#2	Intervención / Comparador	(Bethesda [TIAB] OR Bethesda Modified [TIAB] OR Bethesda Modif* [TIAB] OR Nijmegen[TIAB]) AND assay*[TIAB]
#3	Tipo de estudio 1	("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit*[tiab] or specificit*[tiab] or predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab] or likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab] or ROC curv*[tiab] or AUC[tiab] or receiver operative characteristic[tiab] or accurac*[tiab])
#4	Tipo de estudio 2	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Verbruggen B , van Heerde WL , Laros-van Gorkom BA . Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen . Semin Thromb Hemost . 2009 ; 35 (8): 752 - 759 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Duncan E, Collecutt M, Street A. Nijmegen- Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors . Methods Mol Biol . 2013 ; 992 : 321 - 333 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Torita S, Suehisa E , Kawasaki T , et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method . Blood Coagul Fibrinolysis. 2011 ; 22 (3): 185 - 189 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory identification of factor VIII inhibitors in the real world: the experience from Australasia . Haemophilia . 2010 ; 16 (4): 662 - 670 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D, Dunkley SM. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. Thromb Res . 2013 ; 132 (6): 735 - 741 	RN	Fue una revisión narrativa, no realizó una búsqueda sistemática de la evidencia
<ul style="list-style-type: none"> Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. Methods Mol Biol. 2017; 1646: 295 - 304 	EO	El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Miller CH . Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review . Haemophilia . 2018 ; 24 (2): 186 – 197 	EO	El estudio no valoró desenlaces de

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
		interés para la PICO
<ul style="list-style-type: none"> Verbruggen B , Dardikh M , Polenewen R , van Duren C , Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop . J Thromb Haemost . 2011 ; 9 (10): 2003 - 2008 . 	EO	El estudio no valoró desenlaces ni intervenciones de interés para la PICO

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 2.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. Semin Thromb Hemost. 2009 Nov;35(8):786-93. 	EO

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 01 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Población	Prueba índice / Prueba de referencia	Desenlaces
3.1	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B	Herramientas para valorar salud articular*	<ul style="list-style-type: none"> • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Área bajo la curva • Curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad

(*) **Herramientas para valorar salud articular:** Examen físico (puntaje de articulaciones ortopédicas de la FMH / Escala de Gilbert, Examen físico de Colorado (CPE), Puntuación conjunta de Petrini (PJS) / Puntuación de Estocolmo, Puntaje de salud de las articulaciones de la hemofilia (HJHS) versión 1.0, 2.0, 2.1); Imágenes por radiografía (Puntuación de Petterson, Puntuación de Arnold Hilgartner); Imágenes por resonancia magnética (Puntaje progresivo de América del Norte / Puntaje de Denver, Puntaje de resonancia magnética progresiva, Puntaje Europeo aditivo, Puntaje de resonancia magnética compatible, Escala IPSP MRI (grupo de estudio de profilaxis internacional); Imágenes por ultrasonido (HEAD-US -detección temprana de artropatía por hemofilia- con ultrasonido, todas las escalas de ultrasonido disponibles).

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 3	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a marzo 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 7 • Otras fuentes: 0 • Total de citas después de excluir duplicados: 7 	PICO N° 3.1	2	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: marzo 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	(haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB])
#2	Intervención / Comparador	(Measurement[TIAB] or tool[TIAB] or "clinical tools"[TIAB]) AND (joint*[TIAB] or "joint health"[TIAB] or "joint stability"[TIAB])

#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, de Kleijn P, Hilliard P, Peters M, Blanchette V, Fischer K. Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. Haemophilia. 2019 Jan;25(1):e1-e10. 	RS	La RS no evaluó los desenlaces planteados para la PICO de diagnóstico.
<ul style="list-style-type: none"> Stephensen D, Drechsler WI, Scott OM. Outcome measures monitoring physical function in children with haemophilia: a systematic review. Haemophilia. 2014 May;20(3):306-21. 	RS	La RS no evaluó los desenlaces planteados para la PICO de diagnóstico.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 3.1:	
<ul style="list-style-type: none"> No se incluyeron citas 	-

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 02 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.1	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con sospecha de sangrado articular	Ecografía / Resonancia magnética nuclear	<ul style="list-style-type: none"> • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Área bajo la curva • Curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad
4.2	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con sospecha de sangrado intracraneal o intraabdominal o intramuscular	Ecografía o tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear / Ecografía o tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear	<ul style="list-style-type: none"> • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Área bajo la curva • Curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a febrero 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 11 • Otras fuentes: 13 • Total de citas después de excluir duplicados: 24 	PICO N° 4.1	2	1
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a febrero 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 11 • Otras fuentes: 0 • Total de citas después de excluir duplicados: 11 	PICO N° 4.2	0	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed	
Fecha de búsqueda: febrero 2021	
Filtros:	
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 	
Descripción	Término

#1	Población	haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB]
#2	Intervención / Comparador	ultrasound[TIAB] OR ultrasonography[TIAB] OR sonography[TIAB] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR "Ultrasonics"[Mesh] OR "Diagnostic Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[TIAB] OR MRI[TIAB] or "MR Imaging"[TIAB]
#3	Tipo de estudio 1	("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit*[tiab] or specificit*[tiab] or predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab] or likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab] or ROC curv*[tiab] or AUC[tiab] or receiver operative characteristic[tiab] or accurac*[tiab])
#4	Tipo de estudio 2	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Boehlen F, Graf L, Berntorp E. Outcome measures in haemophilia: a systematic review. Eur J Haematol Suppl. 2014 Aug; 76:2-15. 	RS	Estrategia de búsqueda solo una base de datos, del 2000 al 2011. No compara y evalúa los desenlaces establecidos en la PICO.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Ligocki CC, Abadeh A, Wang KC, Adams-Webber T, Blanchette VS, Doria AS. A systematic review of ultrasound imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults. Haemophilia. 2017 Jul;23(4):598-612. 	RS

Búsqueda B: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed
Fecha de búsqueda: febrero 2021
Filtros:

		• Ninguno
	Descripción	Término
#1	Población	haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB]
#2	Intervención / Comparador	ultrasound[TIAB] OR ultrasonography[TIAB] OR sonography[TIAB] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR "Ultrasonics"[Mesh] OR "Diagnostic Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[TIAB] OR MRI[TIAB] or "MR Imaging"[TIAB] OR "tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR "tomography"[MeSH Terms] OR tomography[Text Word] or tomography[tiab]
#3	Tipo de estudio 1	("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit*[tiab] or specificit*[tiab] or predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab] or likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab] or ROC curv*[tiab] or AUC[tiab] or receiver operative characteristic[tiab] or accurac*[tiab])
#4	Tipo de estudio 2	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.2:		
• No se excluyeron citas	-	-

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.2:	
• No se incluyeron citas	-

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 02 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5.1	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B sin inhibidores	Tratamiento profiláctico (a dosis baja, intermedia, o alta) / Tratamiento episódico o a demanda	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Tasa anualizada de sangrado (TAS) • Tasa anualizada de hemorragia articular (TAHA) • Puntaje de salud articular con hemofilia-2.1 (HJHS 2.1) • Puntuación de Petterson • Detección temprana de artropatía por hemofilia con ultrasonido (HEAD - US) • Calidad de vida • Eventos adversos
5.2	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con inhibidores	Tratamiento profiláctico a dosis baja, intermedia, o alta) / Tratamiento episódico o a demanda	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Tasa anualizada de sangrado (TAS) • Tasa anualizada de hemorragia articular (TAHA) • Puntaje de salud articular con hemofilia-2.1 (HJHS 2.1) • Puntuación de Petterson • Detección temprana de artropatía por hemofilia con ultrasonido (HEAD - US) • Calidad de vida • Eventos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a junio 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 74 • Otras fuentes: 0 • Total de citas después de excluir duplicados: 74 	PICO N° 5.1	5	2
					PICO N° 5.2	2	1
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5.1	Búsqueda de novo de ECA para actualizar RS de Iorio 2011	Desde enero 2011 a junio 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 352 • Otras fuentes: 2 • Total de citas después de excluir duplicados: 354 	PICO N° 5.1	9	6

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: junio 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	(haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB])
#2	Intervención / Comparador	(prophyla*[TIAB] OR episodic[TIAB] OR target[TIAB])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5.1:		
<ul style="list-style-type: none"> • Valentino LA, Khair K. Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: treatment options and considerations. Expert Rev Hematol. 2020 Jul;13(7):731-743. 	RN	Estudio incluyó los componentes de la PICO, pero no cumple con la rigurosidad metodológica necesaria.
<ul style="list-style-type: none"> • Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003429. 	RS	Estudio incluyó los componentes de la PICO, aunque los estudios incluidos datan hasta el año 2005.
<ul style="list-style-type: none"> • Van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. Haemophilia. 2002 Mar;8 Suppl 2:43-6. 	RN	Estudio evaluó los componentes de la pregunta PICO, no obstante, incluyó solo estudios observacionales.
PICO N° 5.2:		

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Valentino LA. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia. 2010 Mar;16(2):263-71. 	RS	Estudio evaluó los beneficios de un producto farmacéutico FEIBA.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 5.1:	
<ul style="list-style-type: none"> O'Hara J, Sima CS, Frimpter J, Paliargues F, Chu P, Presch I. Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. Haemophilia. 2018 Sep;24(5):e301-e311. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7;(9):CD003429. 	RS
PICO N° 5.2:	
<ul style="list-style-type: none"> Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 25;9(9):CD011441. 	RS

Búsqueda B: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: junio 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Últimos 10 años 		
	Descripción	Término
#1	Población	(haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB])
#2	Intervención / Comparador	(prophyla*[TIAB] OR episodic[TIAB] OR target[TIAB])
#3	Tipo de estudio	"Randomized Controlled Trial"[PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase III"[PT] OR "Clinical Trial, Phase II"[PT] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR (random*[TIAB]) OR ((randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] OR clinical[TIAB] OR control*[TIAB]) AND trial[TIAB]) OR ((singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR trebl*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("Placebos"[Mesh] OR placebo*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB] OR "cross over"[TIAB]) AND (design*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure*[TIAB] OR trial*[TIAB]))
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I, Maas Enriquez M, Schwartz L, Ingerslev J; LipLong Study Investigators. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. <i>Thromb Haemost.</i> 2012 Nov;108(5):913-22. 	ECA	Estudio evaluó la eficacia de un mismo producto farmacéutico, pero disuelto en un diferente solvente.
<ul style="list-style-type: none"> Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. <i>J Thromb Haemost.</i> 2012 Mar;10(3):359-67. 	ECA	Estudio evaluó el efecto de la profilaxis intermedia o alta dosis, comparada con la profilaxis farmacocinética.
<ul style="list-style-type: none"> Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. <i>Haemophilia.</i> 2014 May;20(3):398-406. 	ECA	Estudio comparó una sola dosis semanal administrada a diferentes frecuencias.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 5.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, Ramesh A, Charles D, Vinod KV, Harichandra Kumar KT. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. <i>Haemophilia.</i> 2016 May;22(3):342-8. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. <i>Haemophilia.</i> 2019 Jul;25(4):633-639. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Manco-Johnson MJ, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. <i>N Engl J Med.</i> 2007 Aug 9;357(6):535-44. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). <i>J Thromb Haemost.</i> 2011 Apr;9(4):700-10. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Manco-Johnson MJ, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. <i>J Thromb Haemost.</i> 2017 Nov;15(11):2115-2124. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M; LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). <i>J Thromb Haemost.</i> 2015 Mar;13(3):360-9. 	ECA

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 01 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6.1	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B	Modelo de atención integral (integrative/comprehensive care) / Modelo no integral (non integrative care)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Días perdidos de trabajo • Visita a salas de emergencia • Tiempo de hospitalización • Calidad de vida • Daño articular • Asistencia a escuelas • Conocimiento del paciente • Adherencia del paciente

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 6	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a abril 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 1 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 1 	PICO N° 6.1	1	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 6:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: abril 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept]
#2	Intervención / Comparador	"Care models" [TIAB] OR "integrative care" [TIAB] OR "integrative care model" [TIAB]
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6.1:		
<ul style="list-style-type: none"> • No se excluyeron citas 	-	-

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 6.1:	
<ul style="list-style-type: none"> • Yeung CH, Santesso N, Pai M, Kessler C, Key NS, Makris M, Navarro-Ruan T, Soucie JM, Schünemann HJ, Iorio A. Care models in the management of haemophilia: a systematic review. Haemophilia. 2016 Jul;22 Suppl 3(Suppl 3):31-40. 	RS

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 01 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7.1	Pacientes con hemofilia A con hemorragias graves (sistema nervioso central, gastrointestinal, cuello y faringe)	Concentrado de factor VIII o IX en dosis baja o intermedia/ Concentrado de factor VIII o IX en dosis alta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Días perdidos de trabajo • Tiempo de hospitalización • Calidad de vida • Daño articular

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 7	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a mayo 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 42 • Otras fuentes: 3 • Total de citas después de excluir duplicados: 44 	PICO N° 7.1	8	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 7:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: mayo 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept] AND ("acute bleeding"[TIAB] OR "Central nervous system hemorrhage"[TIAB] OR "intracranial OR hemorrhage" [TIAB] OR "Throat and neck hemorrhage"[TIAB] OR "abdominal hemorrhage"[TIAB] OR "gastrointestinal hemorrhage"[TIAB])
#2	Tipo de estudio 1	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])

#3	Tipo de estudio 2	((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])
#4	Término final	#1 AND (#2 OR #3)

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 7.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D, Yang S. Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014 Aug 28;(8):CD010761. 	RS	El estudio aborda pacientes con hemofilia A adquirida (diferente población).
<ul style="list-style-type: none"> Makris M. Systematic review of the management of patients with haemophilia A and inhibitors. <i>Blood Coagul Fibrinolysis.</i> 2004 May;15 Suppl 1:S25-7. 	RS	El estudio aborda a pacientes con hemofilia A e inhibidores (diferente población).
<ul style="list-style-type: none"> Hind D, Lloyd-Jones M, Makris M, Paisley S. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with Haemophilia A and inhibitors. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2004;(2):CD004449. 	RS	El estudio aborda intervenciones no disponibles en nuestro sistema de salud.
<ul style="list-style-type: none"> Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A. Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015 Dec 16;2015(12):CD004449. 	RS	El estudio aborda intervenciones no disponibles en nuestro sistema de salud.
<ul style="list-style-type: none"> Iorio A, Matino D, D'Amico R, Makris M. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010 Aug 4;(8):CD004449. 	RS	El estudio aborda intervenciones no disponibles en nuestro sistema de salud.
<ul style="list-style-type: none"> Medeiros D, Laufenberg JA, Miller KL, Buchanan GR. Short-term oral corticosteroid therapy for acute haemarthrosis in haemophilia patients with high-titre inhibitors. <i>Haemophilia.</i> 2007 Jan;13(1):85-9. 	ECA	El estudio aborda intervenciones que no forman parte de la PICO de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Chuansumrit A, Isarangkura P, Angchaisuksiri P, Sriudompon N, Tanpowpong K, Hathirat P, Jorgensen LN. Controlling acute bleeding episodes with recombinant factor VIIa in haemophiliacs with inhibitor: continuous 	RS	El estudio aborda intervenciones no disponibles en nuestro

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
infusion and bolus injection. Haemophilia. 2000 Mar;6(2):61-5.		sistema de salud.
<ul style="list-style-type: none"> Powell JS, Bush M, Harrison J, Abildgaard C, Vosburgh E, Thompson AR, Hurst D. Safety and efficacy of solvent/detergent-treated antihaemophilic factor with an added 80 degrees C terminal dry heat treatment in patients with haemophilia A. Haemophilia. 2000 May;6(3):140-9. 	RS	El estudio no valoró desenlaces ni intervenciones de interés para la PICO.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 7.1:	
<ul style="list-style-type: none"> No se incluyeron citas 	-

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 01 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8.1	Pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores, con hemorragias (hemartrosis aguda inicial, hemorragia muscular superficial, hemorragia muscular de las iliopsoas, hematuria, laceración profunda)	Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis baja o intermedia / Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis alta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Daño articular • Tiempo de hospitalización • Días perdidos de trabajo • Calidad de vida

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 8	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a mayo 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 104 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 104 	PICO N° 8.1	6	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 8:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: mayo 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	(haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired"[Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality"[Supplementary Concept] AND ("Hemarthrosis"[Mesh] OR "joint hemorrhage"[TIAB] OR "renal hemorrhage"[TIAB] OR iliopsoas[TIAB] OR "deep laceration"[TIAB])

#2	Tipo de estudio 1	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis" [TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#3	Tipo de estudio 2	((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 8.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Kolber MK, Shukla PA, Kumar A, Zybulewski A, Markowitz T, Silberzweig JE. Endovascular Management of Recurrent Spontaneous Hemarthrosis After Arthroplasty. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017 Feb;40(2):216-222. 	RS	Incluyó una intervención diferente al de la pregunta PICO.
<ul style="list-style-type: none"> Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7;(9):CD003429. 	RS	Incluyó una intervención diferente al de la pregunta PICO.
<ul style="list-style-type: none"> Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003429. 	RS	Incluyó una intervención diferente al de la pregunta PICO.
<ul style="list-style-type: none"> Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, Laurian Y, Kasper CK, Mannucci PM. A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. Haemophilia. 1998 Nov;4(6):790-8. 	ECA	Intervención diferente al de la pregunta PICO.
<ul style="list-style-type: none"> Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, McLellan DS. The effect of bleeding patterns on the response of haemophilic haemarthroses to different doses of factor VIII. Clin Lab Haematol. 1981;3(2):107-12. 	ECA	Intervención diferente al de la pregunta PICO.
<ul style="list-style-type: none"> Bryant P, Boukouvala A, McDaniel J, Nance D. Hemophilia A in Females: Considerations for Clinical Management. Acta Haematol. 2020;143(3):289-294. 	ECA	Intervención diferente al de la pregunta PICO.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 8.1:	
<ul style="list-style-type: none"> No se incluyeron citas 	-

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 01 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
9.1	Pacientes con hemofilia A o B que serán sometidos a cirugías mayores y menores	Concentrado de factor VIII o IX dosis baja/ Concentrado de factor VIII o IX en dosis alta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Días perdidos de trabajo • Sangrado intraoperatorio • Transfusiones • Tiempo de hospitalización • Calidad de vida • Daño articular

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 9	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a junio 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 61 • Otras fuentes: 2 • Total de citas después de excluir duplicados: 62 	PICO N° 9.1	2	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 9:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: junio 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept] AND ("surgery"[TIAB] OR "surgery"[MeSH])
#2	Tipo de estudio 1	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis" [TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])

#3	Tipo de estudio 2	((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 9.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 9;(2):CD009961. doi: 10.1002/14651858.CD009961.pub2. PMID: 25922858. 	RS	Estudio valora uso de antifibrinolíticos en extracciones dentarias y el uso de intervenciones en inhibidores
<ul style="list-style-type: none"> van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 19;4(4):CD011385. 	RS	No aborda concentrados de factores, valora el uso de antifibrinolíticos en una subpoblación.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 9.1:	
<ul style="list-style-type: none"> No se incluyeron citas 	-

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cuál es la metodología de laboratorio de elección para el dosaje de inhibidores?

Evaluación de los estudios de diagnóstico con el instrumento QUADAS 2:

Estudio	Riesgo de sesgo									
	Selección de pacientes			Prueba índice		Prueba de referencia		Flujos y tiempos		
	Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes	Se evitó un diseño de casos y controles	Se evitaron exclusiones inapropiadas	Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimientos de los resultados de la prueba de referencia	Se utilizó un umbral, Se lo especificó previamente?	Es probable que la prueba de referencia clasifique correctamente la condición blanco?	Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia	Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia	Se incorporaron todos los pacientes al análisis
Meijer 2009	⊗	⊕	⊗	?	⊗	⊕	⊗	?	⊕	⊗

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Ligocki (2017)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	
16. Se declararon los conflictos de interés	X
Puntaje	9/16
Confianza General	Críticamente bajo

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Iorio (2011)	O'Hara (2018)	Chai-Adisoksopha (2017)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	X	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	X		X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X		X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X	X	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X		X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X		X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	X		X
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X	X	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X		X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	X		X
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	X		X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X		X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X		X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X	X	
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	X		X
16. Se declararon los conflictos de interés	X	X	X
Puntaje	16/16	5/16	15/16
Confianza General	Alto	Críticamente baja	Alto

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Verma (2016)	Chozie (2019)	Manco-Johnson (2007)	Gringeri (2011)	Manco-Johnson (2017)	Kavakli (2015)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo
	Ocultamiento de la asignación	poco claro	poco claro	poco claro	poco claro	poco claro	bajo riesgo
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	alto riesgo	alto riesgo	alto riesgo	alto riesgo	alto riesgo	alto riesgo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	poco claro	poco claro	poco claro	poco claro	bajo riesgo	poco claro
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	bajo riesgo	bajo riesgo	alto riesgo	alto riesgo	alto riesgo	bajo riesgo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	poco claro	poco claro	poco claro	poco claro	bajo riesgo	bajo riesgo
Otros sesgos	Otros sesgos	poco claro	bajo riesgo	alto riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo

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

Evaluación de los estudios de diagnóstico con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Yeung (2016)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	X
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	X
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	X
16. Se declararon los conflictos de interés	
Puntaje	12/16
Confianza General	Alto

Anexo N° 4: Consideraciones de implementación, monitoreo y prioridades de investigación de las recomendaciones priorizadas

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

Consideraciones de implementación:

- Es necesario asegurar la disponibilidad de las pruebas de laboratorio y todos los reactivos necesarios para el dosaje de factores de coagulación
- Es necesario asegurar la disponibilidad del recurso humano debidamente capacitado para la realización de pruebas de laboratorio para el dosaje de factores.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con sospecha de hemofilia A o B con déficit de factor VIII o IX respecto al total de pacientes con sospecha de hemofilia A o B al que se le realizó alguna prueba para el dosaje de factor:
 - Fórmula: N° de pacientes con sospecha de hemofilia A o B con déficit de factor VIII o IX / N° de pacientes con sospecha de hemofilia A o B al que se le realizó alguna prueba para el dosaje de factor.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cuál es la metodología de laboratorio de elección para el dosaje de inhibidores?

Consideraciones de implementación:

- Es necesario asegurar la disponibilidad de las pruebas de laboratorio y todos los reactivos necesarios para el dosaje de inhibidores.
- Es necesario asegurar la disponibilidad del recurso humano debidamente capacitado para la realización de pruebas de laboratorio para el dosaje de inhibidores.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con sospecha de inhibidores en hemofilia A o B con inhibidores confirmados respecto al total de pacientes con sospecha de inhibidores en hemofilia A o B al que se le realizó alguna prueba para el dosaje de inhibidores:
 - Fórmula: N° de pacientes con sospecha de inhibidores en hemofilia A o B con inhibidores confirmados / N° de pacientes con sospecha de inhibidores en hemofilia A o B al que se le realizó alguna prueba para el dosaje de inhibidores.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Es necesario asegurar la funcionabilidad de los equipos de resonancia magnética nuclear, radiología, y ecografía; para la realización de la evaluación de la salud articular del paciente.
- Es necesario asegurar la disponibilidad de las fichas de los instrumentos detallados en los puntos de buena práctica clínica, como: HJHS 2.1, puntaje radiológico de Pettersson, HEAD-US, MSKUS.
- Es necesario asegurar la disponibilidad del recurso humano debidamente capacitado para la detección del deterioro de las articulaciones diana, y su la adecuada valoración y uso de los instrumentos sugeridos en los puntos de buena práctica clínica.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con hemofilia A o B con empeoramiento de la salud articular en la valoración mediante HJHS, Puntaje radiológico de Pettersson, HEAD-US, MSKUS:
 - Fórmula: N° de pacientes con hemofilia A o B con empeoramiento de la salud articular / N° de pacientes hemofilia A o B.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Es necesario asegurar la funcionabilidad de los equipos de resonancia magnética nuclear, ecografía, tomografía, radiología, para la valoración del sangrado en las diferentes zonas de sangrado del paciente con hemofilia.
- Es necesario asegurar la disponibilidad del recurso humano debidamente capacitado para la detección del sangrado, su adecuada valoración, y uso de los equipos de estudio de imágenes sugeridos en la recomendación y puntos de buena práctica clínica.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con hemofilia A o B con hemorragias:
 - Fórmula: N° de pacientes con hemofilia A o B que usaron ecografía para la detección de sangrado / N° de pacientes hemofilia A o B con hemorragias.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.
- La proporción de paciente con hemofilia A o B con hemorragias:
 - Fórmula: N° de pacientes con hemofilia A o B que usaron resonancia magnética nuclear para la detección de sangrado / N° de pacientes hemofilia A o B con hemorragias.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Es necesario asegurar la disponibilidad de los concentrados de factor de coagulación con los que cuenta el seguro social de salud EsSalud: factor VIII y factor IX.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con hemofilia A o B severo o moderado con fenotipo hemorrágico, que reciben tratamiento profiláctico:
 - Fórmula: N° de pacientes con hemofilia A o B severo o moderado con fenotipo hemorrágico, que reciben tratamiento profiláctico / N° de pacientes hemofilia A o B severo o moderado con fenotipo hemorrágico.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Es necesario asegurar que todos los componentes del manejo integral se hallen disponibles en el sistema de salud: enfermería, laboratorio, especialistas musculoesqueléticos, odontólogos, trabajadores sociales.
- Es necesario asegurar la disponibilidad del recurso humano debidamente capacitado para la aplicación del modelo de atención integral.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con hemofilia A o B con inhibidores al que se le maneja con un modelo de atención integral respecto al total de pacientes con hemofilia A o B:
 - Fórmula: N° de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores al que se le maneja con un modelo de atención integral / N° de pacientes con hemofilia A o B.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Es necesario asegurar la disponibilidad de los concentrados de factores en todos los centros donde se atienden pacientes con hemofilia A o B.
- Es necesario asegurar la disponibilidad del recurso humano debidamente capacitado para el uso de concentrado de factores.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con hemofilia A o B con hemorragias graves tratados con concentrado de factores a dosis alta respecto al total de pacientes con hemofilia A o B con hemorragias graves:
 - Fórmula: N° de pacientes con hemofilia A o B con hemorragias graves tratados con concentrado de factores a dosis alta / N° de pacientes con hemofilia A o B con hemorragias graves.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Es necesario asegurar la disponibilidad de los concentrados de factor de coagulación con los que cuenta el seguro social de salud EsSalud: factor VIII y factor IX.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con hemofilia A o B con hemorragias grave que no conllevan riesgo vital inmediato (hemartrosis aguda inicial, hemorragia muscular superficial, hemorragia muscular de las iliopsoas, hematuria, laceración profunda):
 - Fórmula: N° de pacientes con hemofilia A o B con hemorragias que **no** conllevan riesgo vital inmediato / N° de pacientes hemofilia A o B con hemorragias (con riesgo vital o sin riesgo vital inmediato).
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Es necesario asegurar la disponibilidad de los concentrados de factores en todos los centros donde se atienden pacientes con hemofilia A o B que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos.
- Es necesario asegurar la disponibilidad del recurso humano debidamente capacitado para el uso de concentrado de factores.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con hemofilia A o B con hemorragias graves tratados con concentrado de factores a dosis alta respecto al total de pacientes con hemofilia A o B con hemorragias graves:
 - Fórmula: N° de pacientes con hemofilia A o B que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos tratados con concentrado de factores a dosis alta / N° de pacientes con hemofilia A o B que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

Anexo N° 5: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Con la finalidad de realizar un seguimiento a la implementación de la GPC el diagnóstico y tratamiento de hemofilia, es preciso seleccionar una recomendación trazadora, la cual es la más importantes a medir por los profesionales clínicos. La medición de la recomendación trazadora nos ayudará a evaluar la utilidad de la GPC y si su cumplimiento permite reducir la morbimortalidad de los pacientes a quienes está dirigida esta GPC.

Para elegir la recomendación trazadora, para cada recomendación emitida en la GPC, el GEG puntuó las recomendaciones y BPC considerando a la siguiente tabla y los criterios establecidos:

Criterios	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación de la recomendación sobre los problemas de salud del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación de la recomendación en el actual proceso de atención del paciente. Por ejemplo: una recomendación que sólo implica brindar un fármaco disponible en todos los establecimientos tendría un bajo impacto, en tanto que una recomendación que requiere cambiar el flujo de atención y entrenar a un gran número de profesionales tendría un alto impacto.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Costo de implementación	Se refiere a la estimación de costos que generará la implementación de la recomendación.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Tipo de recomendación	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	<ul style="list-style-type: none"> • Puntos de buena práctica clínica (BPC): 2 • Recomendación condicional: 3 • Recomendación fuerte: 4 • Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS): 5

Luego, se sumaron los puntajes para cada recomendación. La recomendación trazadora fue aquella que obtuvo el mayor puntaje. A continuación, se muestran los resultados de la evaluación:

Recomendación	Coloque el puntaje																												
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de implementación	Tipo de recomendación	Total																								
Pregunta 1. En pacientes con sospecha de hemofilia A o B, ¿cómo se confirma el déficit de los factores VIII o IX?																													
<p>(BPC) El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. Según el nivel del factor de coagulación se puede identificar la gravedad de la hemorragia:</p> <p style="text-align: center;">Tabla N° 1. Relación de la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Gravedad</th> <th style="width: 20%;">Nivel de factor de coagulación</th> <th style="width: 30%;">Episodios hemorrágicos</th> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 10%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Severo</td> <td><1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal</td> <td>Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Moderado</td> <td>1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal</td> <td>Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Leve</td> <td>5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-<40% de lo normal</td> <td>Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos				Severo	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.	5	4	3	Moderado	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.				Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-<40% de lo normal	Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.			
Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos																											
Severo	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.	5	4	3																								
Moderado	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.																											
Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-<40% de lo normal	Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.																											
Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?																													
(R) En pacientes con hemofilia A o B con sospecha de inhibidores, sugerimos utilizar el ensayo Nijmegen Bethesda para confirmar el diagnóstico de presencia de inhibidores. Recomendación condicional a favor			4	4	4	3	15																						
Pregunta 3. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es la herramienta de elección para valorar la salud articular?																													
(BPC) En pacientes con hemofilia A o B, para evaluar la salud articular (estructura y función corporal), utilizar el puntaje de salud articular de la hemofilia (HJHS 2.1) en población pediátrica y adulta. (Ver HJHS 2.1; página 174; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).			4	4	2	2	12																						
(BPC) En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación imagenológica de la estructura articular, utilizar el puntaje radiológico de Pettersson. (Ver Puntaje radiológico de Pettersson; página 175; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).			4	4	3	2	13																						

<ul style="list-style-type: none"> • Para la evaluación de los cambios articulares tempranos, es preferible utilizar instrumentos con mayor sensibilidad, como resonancia magnética nuclear (RMN). 					
Pregunta 4. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es el estudio de imágenes de elección para la valoración de sangrado?					
<p>(R) En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación imagenológica del sangrado articular, sugerimos utilizar la ecografía doppler de alta resolución de energía o la ecografía tipo poder.</p> <p>Recomendación condicional a favor</p>	4	4	3	3	14
Pregunta 5. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el tratamiento profiláctico?					
<p>(R) En personas con hemofilia A o B severo y moderado con fenotipo hemorrágico, sugerimos indicar tratamiento profiláctico con concentrado de factor VIII o IX, en lugar de tratamiento episódico o a demanda. Recomendación condicional a favor</p>	5	5	3	3	16
<p>(R) En personas con hemofilia A o B con inhibidores de baja o alta respuesta, sugerimos indicar tratamiento profiláctico con agentes de desvío, en lugar de tratamiento episódico o a demanda. Recomendación condicional a favor</p>	5	5	4	3	17
Pregunta 6. En pacientes con hemofilia A o B, ¿se debe utilizar el modelo de atención integral?					
<p>(R) En pacientes con hemofilia A o B, recomendamos coordinar la prestación de un modelo de atención integral que involucre a un equipo multidisciplinario de profesionales sanitarios con conocimientos y experiencia en hemofilia. Recomendación fuerte a favor</p>	4	4	4	4	16
<p>(BPC) Los miembros principales del equipo de atención integral (equipo central) deben consistir en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un médico hematólogo (en caso de que no se disponga, un médico capacitado en hemofilia), • Una coordinadora de enfermería, • Especialistas musculoesqueléticos (incluye traumatólogos, reumatólogos y terapeutas físicos), • Químico farmacéutico, • Especialistas en laboratorio, • Especialistas psicosociales (psicólogos, trabajadores sociales), • Los cuidadores del paciente, y la familia. <p>Los roles asumidos por los miembros del equipo central pueden diferir en diferentes establecimientos de salud dependiendo de la disponibilidad y experiencia del personal capacitado y la organización de los servicios dentro del establecimiento.</p>	5	5	3	2	15
Pregunta 7. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?					
<p>(BPC) En pacientes con hemofilia A o B, en caso de traumatismo craneoencefálico significativo o sospecha clínica de hemorragia intracraneal y/o del sistema nervioso central, se requiere lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento inmediato con infusión de concentrado de factores sin esperar a que se desarrollen más síntomas o evaluación de laboratorio o radiológica. • Mantener el nivel de factor entre 80 y 100% hasta que se defina la etiología. Si se confirma la hemorragia, mantener el nivel de factor por lo menos hasta el séptimo día, desde el inicio del 	5	5	4	2	16

<p>tratamiento, posteriormente disminuir al 50% del día 8 al día 21 (Tabla N° 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • La hemorragia intracraneal puede ser una indicación de profilaxis secundaria en: episodio único (profilaxis a corto plazo durante 3-6 meses), y en caso de recurrencia podría indicarse profilaxis de por vida. 					
Pregunta 8. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias que no conllevan riesgo vital inmediato?					
<p>(BPC) En pacientes con hemofilia A o B, en caso de hemartrosis aguda o hemorragia muscular superficial, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con hemartrosis aguda o con hemorragia muscular superficial (exceptuando el músculo iliopsoas), se debe administrar tratamiento de reemplazo tan pronto como el paciente sospeche de una hemorragia, a una dosis suficiente para elevar el nivel del factor de 40% a 60% tanto en hemofilia A como B (Tabla N° 6), hasta que se detenga el sangrado; y de preferencia antes del inicio de hinchazón, pérdida de la función articular y dolor. • La evaluación de la hemartrosis aguda debe incluir evaluación de antecedentes, examen físico y evaluación del dolor. • De persistir el sangrado durante las próximas 6 a 12 horas, se deberá adoptar un plan de evaluación, incluida una evaluación de diagnóstico adicional y/o intensificación de la terapia de reemplazo de factor. 	5	4	3	2	14
Pregunta 9: En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo antes, durante y después de una intervención quirúrgica?					
<p>(BPC) En pacientes con hemofilia A o B, aquellos que requieran cirugía deben ser tratados en un centro con experiencia en hemofilia y que dispongan de la logística necesaria para el manejo de estos pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematólogos con experiencia en el manejo de pacientes con hemofilia. • Cantidades suficientes de concentrados de factor de coagulación para la cirugía en sí y para mantener una cobertura adecuada después de la operación durante el tiempo requerido para la recuperación y/o rehabilitación. • Laboratorio adecuado para un monitoreo de los niveles de factores de coagulación en el período perioperatorio y para la realización de ensayos de inhibidores. • Disposición de un banco de sangre con hemocomponentes y componentes del plasma las 24 horas del día y 365 días al año. • Anestesiólogo con experiencia en trastornos hemorrágicos. 	5	5	4	2	16
<p>(BPC) Considere las definiciones de la Federación Mundial de Hemofilia, para la adecuación de la hemostasia en procedimientos quirúrgicos, descritos en la Tabla N° 9.</p>	5	4	3	2	14

Anexo N° 6: Prioridades de investigación

Prioridades de investigación:

El GEG consideró que, para una mejor toma de decisiones respecto a la pregunta clínica en cuestión, es necesario realizar los siguientes trabajos de investigación:

N° Pregunta	Prioridad de investigación
Pregunta 1	Realizar estudios de diagnóstico en pacientes que comparen la validez diagnóstica de las pruebas para el dosaje de factores.
Pregunta 2	Realizar estudios de diagnóstico en pacientes que comparen la validez diagnóstica de las pruebas para el dosaje de inhibidores.
Pregunta 3	Evaluar las medidas de diagnóstico de las diferentes herramientas de salud articular en los pacientes con Hemofilia A o B, en EsSalud.
Pregunta 4	Evaluar la ecografía, tomografía, resonancia magnética nuclear como herramientas para evaluar el sangrado intracraneal, intraabdominal o intramuscular en pacientes con hemofilia.
Pregunta 5	Evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento profiláctico con concentrado de factores de reemplazo en los pacientes con hemofilia en los pacientes con Hemofilia A o B, en EsSalud.
Pregunta 6	Realizar estudios de vida real respecto a la efectividad del modelo de atención integral.
Pregunta 7	Realizar estudios para comparar las dosis altas versus intermedias y bajas de concentrados de factor para hemorragias graves en hemofilia A o B.
Pregunta 8	Determinar los efectos de los concentrados de factor de coagulación a diferentes dosis, para el manejo de hemorragias sin riesgo vital en pacientes con hemofilia.
Pregunta 9	Realizar estudios para comparar las dosis altas versus intermedias y bajas de concentrados de factor en pacientes con hemofilia A o B que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos.

Anexo N° 7: Sugerencias para el análisis de muestras en el laboratorio

A. Sugerencias para el dosaje de Factores VIII / IX

1. Respecto a la preparación, toma y análisis de una muestra de sangre para determinar la actividad de TTPA o FVIII/FIX, se sugiere:
 - Indicar que no es obligatorio que las pruebas se realicen en ayunas.
 - Evitar el ejercicio intenso previo a la extracción de sangre.
 - Etiquetar inmediatamente las muestras de sangre.
 - Usar de tubos de citrato que contengan citrato trisódico acuoso dihidrato 0.105-0.109M (alrededor de 3,2%), tapados durante el procesamiento y mantenidos a 18-25 °C durante el transporte y almacenamiento.
 - Centrifugación a temperatura ambiente durante un mínimo de 1700 g durante al menos 10 minutos y analizarse dentro de las 8 horas posteriores a la recolección (4 horas para FVIII) o almacenarse ultracongeladas a -35 °C o menos.
 - Evitar el almacenamiento de muestras de sangre entera con citrato a 2-8 °C ya que esto puede resultar en la pérdida de la actividad del FVIII.
 - Rechazar o reemplazar la muestra si el tubo de recolección contiene menos del 80% del volumen de llenado objetivo.
 - Rechazar o reemplazar la muestra si se ha producido hemólisis o coagulación in vitro durante la recolección y procesamiento de la muestra.
 - Rechazar o reemplazar la muestra si se observa hiperlipemia.
 - Considerar la modificación de la cantidad de anticoagulante si el Hematocrito >55%.
2. Si el resultado de un ensayo coagulométrico muestra una actividad del FVIII dentro del rango normal o indeterminado y existe una alta sospecha clínica de hemofilia A, considerar la realización de otros estudios de laboratorio como el ensayo cromogénico de FVIII, según su disponibilidad en el sistema de salud.
3. El ensayo coagulométrico (de una etapa) de FVIII requiere el uso de plasma deficiente en FVIII que contenga menos de 1 UI/dL (<1%) de actividad de FVIII y niveles normales de otros factores de coagulación que puedan influir en el TTPA (fibrinógeno, FII, FV, FIX, FX, FXI, FXII, precalicreína y quininógeno de alto peso molecular).
4. El ensayo coagulométrico (de una etapa) de FIX requiere el uso de plasma deficiente en FIX que contenga menos de 1 UI/dL (<1%) de actividad FIX y niveles normales de otros factores de coagulación que pueden influir en el TTPA (fibrinógeno, FII, FV, FVIII, FX, FXI, FXII, precalicreína y quininógeno de alto peso molecular).
5. Para monitorear la terapia de reemplazo con concentrados de FVIII o FIX derivados de plasma, usar el ensayo coagulométrico (de una etapa) o el cromogénico (según su disponibilidad en el sistema de salud) de FVIII o FIX, calibrado con un estándar de plasma trazable a un estándar internacional de la OMS.

B. Sugerencias para el dosaje de inhibidores

1. Para la cuantificación de inhibidores de FVIII y FIX, se prefiere que solo se utilice la actividad residual de FVIII/FIX entre el 25% y el 75% del FVIII/FIX en la mezcla de control para calcular concentraciones de inhibidor. Se debe considerar que los resultados de inhibidores más precisos se obtienen cuando la actividad residual de FVIII/FIX está cerca del 50% del nivel en la mezcla de control.
2. Para la determinación de inhibidores anti-FVIII en una muestra que contiene más de 5 UI/dL de actividad de FVIII, es aconsejable que antes de la prueba, la muestra se caliente a 56 °C durante 30 minutos y se centrifugue a temperatura ambiente durante un mínimo de 1700 g durante al menos 5 minutos.
3. Un resultado de TTPA dentro del rango normal obtenido en una muestra que contenga una mezcla que se analizó inmediatamente después de su preparación no debe usarse para descartar la posible presencia de un inhibidor de FVIII.
 - Ello se debe a que el TTPA de una mezcla de plasma normal combinado se vuelve sustancialmente prolongada en un período de 1 a 2 horas de incubación a 37 °C si la muestra del paciente contiene un inhibidor anti-FVIII neutralizante.
4. Para los pacientes tratados con FVIII o FIX, el lavado ya no es necesario si se usa una modificación de neutralización del calor del ensayo Nijmegen-Bethesda, que inactiva el FVIII/FIX en la muestra para permitir la detección del inhibidor. Esto no es necesario si el FVIII/FIX es <5 UI/dL en la muestra de prueba, ya que este nivel bajo no tendrá un efecto significativo en los cálculos de títulos de inhibidores.
5. Para la determinación de inhibidores anti-FIX en una muestra que contenga más de 5 UI/dL de actividad FIX, se prefiere que antes de la prueba, la muestra se caliente a 56 °C durante 30 minutos y se centrifugue a temperatura ambiente durante un mínimo de 1700 g durante al menos 5 minutos.
6. Respecto al plasma normal utilizado en la técnica Nijmegen-Bethesda, se debe considerar que:
 - La modificación de Nijmegen describe un método específico para tamponar el plasma normal combinado; pueden ser adecuados otros métodos de tampón.
 - El ensayo del inhibidor de Nijmegen-Bethesda FVIII requiere el uso de plasma normal combinado tamponado como fuente de FVIII, que luego se mezcla con un volumen igual de plasma deficiente en FVIII para preparar la mezcla de control.
 - El plasma deficiente en FVIII y FIX debe carecer completamente de FVIII y FIX, respectivamente, es decir, debe contener <1 UI/dL y tener niveles normales de otros factores de coagulación.
7. Para la cuantificación de inhibidores anti-FVIII de títulos bajos (< 2 UB / mL), se podría sugerir el uso de un ensayo cromogénico Nijmegen-Bethesda FVIII, según disponibilidad, para medir la actividad residual del FVIII. Ello reduce la posible variabilidad en la

medición del FVIII residual, lo que conduce a una subestimación en la medida en que se informa un inhibidor falso positivo cuando no hay inhibidor presente.

8. Los inhibidores de baja respuesta tienden a ser transitorios; un inhibidor transitorio se define como un inhibidor positivo que cae por debajo del umbral de definición dentro de los 6 meses de la documentación inicial sin ningún cambio en el régimen de tratamiento y a pesar de la exposición antigénica con los concentrados de plasma. La sospecha de inhibidor debe confirmarse mediante pruebas de laboratorio repetidas, que documenten una recuperación deficiente del factor y / o una vida media más corta ($t_{1/2}$) de menos de 6 horas en la hemofilia A (en el caso de los concentrados de FVIII de vida media estándar) y 9 horas en hemofilia B (en el caso de concentrados FIX de vida media estándar).
9. Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes y pueden disminuir o volverse indetectables después de un período prolongado sin exposición a concentrado de factor; sin embargo, aumentan de 3 a 5 días después de la nueva exposición con concentrado de factor (respuesta anamnésica).