



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

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

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 Corta. 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. Tabla1. Lista de recomendaciones y puntos de Buena Práctica Clínica	6
II. Flujogramas	18
III. Introducción	20
Objetivo y población de la GPC	20
Usuarios y ámbito de la GPC	20
Proceso o procedimiento a estandarizar	21
IV. Metodología	21
V. Recomendaciones	22
VI. Referencias	39
VII. Material suplementario.....	40

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

I. Tabla1. Lista de recomendaciones y puntos de Buena Práctica Clínica

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 tromboplastina 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	
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:	BPC		
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"> <tr> <td>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 física debe restringirse hasta que el dolor se resuelva y la extensi3n de la cadera mejore. Un programa de ejercicios físicos cuidadosamente supervisado, ayudará a restaurar la extensi3n completa de la cadera, así como la actividad completa y funci3n, ayudando a prevenir el resangrado. • En caso persista el déficit neuromuscular residual, brindar soporte ortopédico, especialmente para evitar la flexi3n de la rodilla debido a la debilidad del cuádriceps. 	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 / día), con o sin reemplazo de CFC, seg3n 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 resoluci3n del sangrado (Tabla N° 6). • Si hay dolor o hematuria macroscópica persistente, es importante vigilar los coágulos y la obstrucci3n urinaria. En todo caso, está contraindicado el uso de agentes antifibrinolíticos. • Derivar al paciente a un ur3logo para la evaluaci3n de una causa local, si persiste la hematuria (hematuria macroscópica o microscópica) 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 deberá ser suturada inmediatamente, si procede, en consulta con cirujanos apropiados (Tabla N° 6). • Se debe considerar la cobertura hemostática 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. 	BPC	
<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 tromboprolifaxis 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

Figura 1. Flujograma para el diagnóstico de la hemofilia

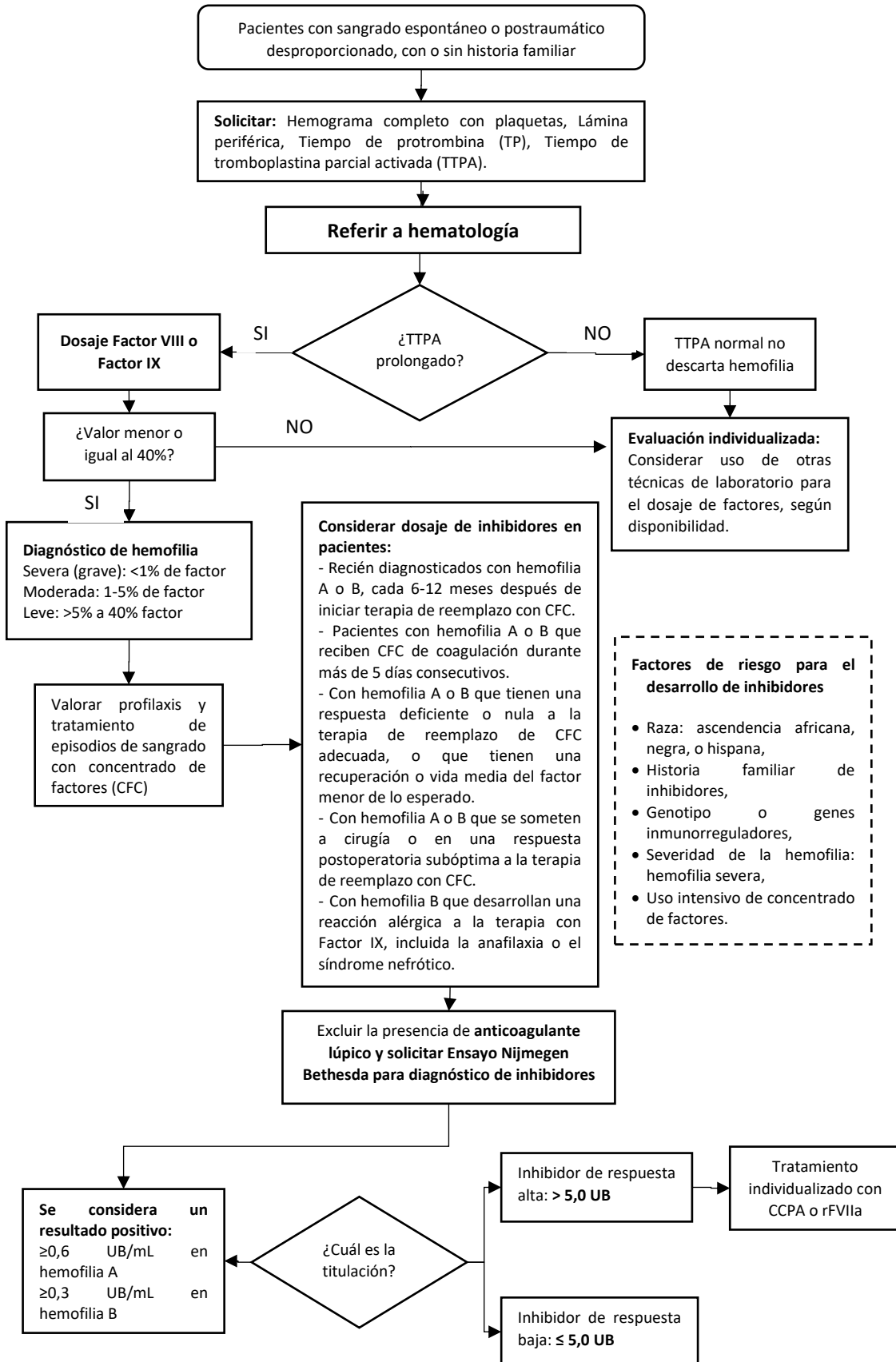
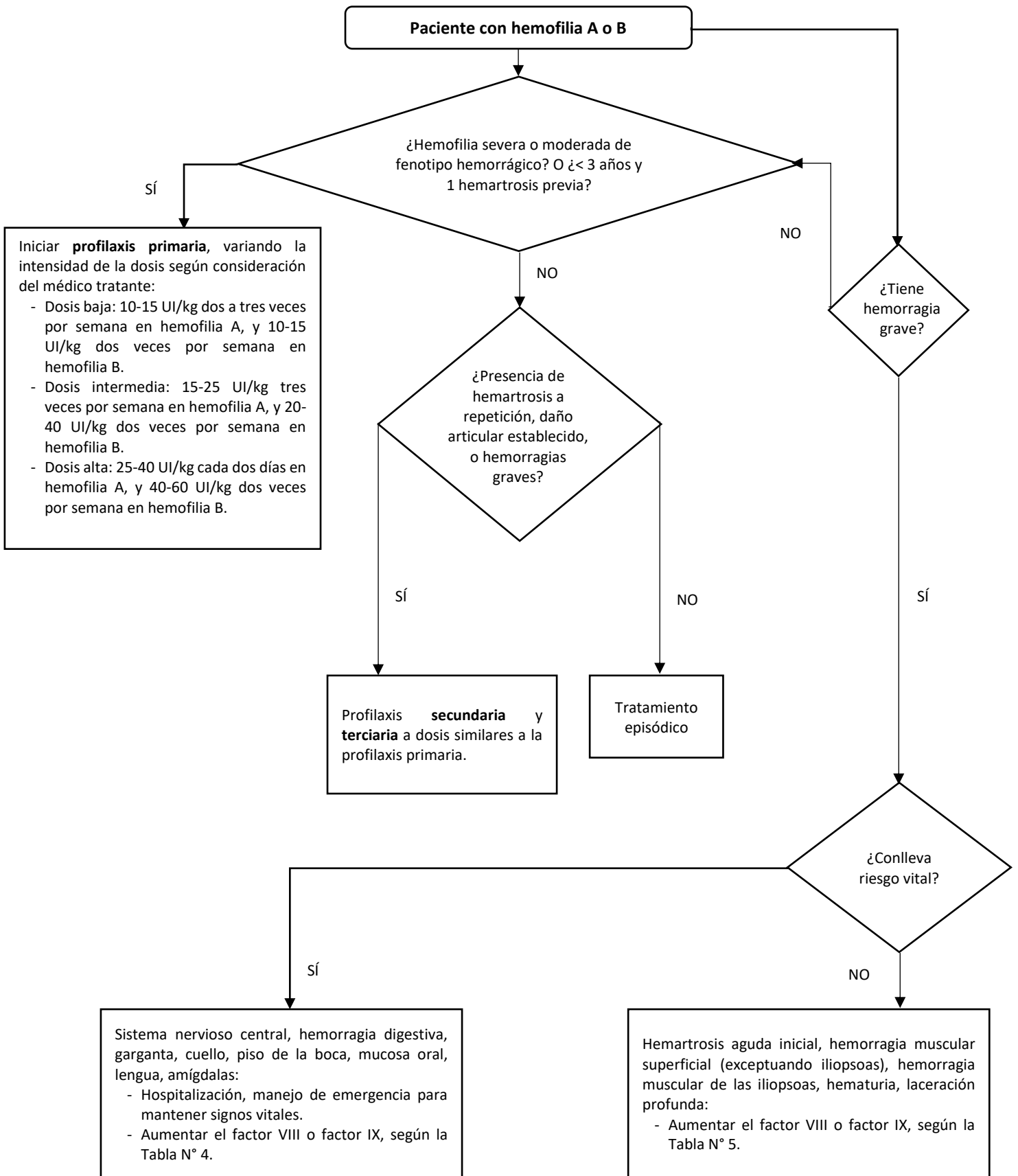


Figura 2. Flujoograma para la profilaxis y el manejo farmacológico de la hemofilia



III. Introducción

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.

Por ello, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social del Perú (EsSalud) elaboró la guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias para el diagnóstico, y tratamiento de hemofilia, cuyas recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (**Tabla 1**) serán aplicadas por profesionales de la salud en EsSalud. El presente artículo es un resumen de dicha GPC.

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.

Proceso o procedimiento a estandarizar

- **Nombre y código CIE-10:**
 - Hemofilia A, deficiencia hereditaria en el Factor VIII de coagulación (D66).
 - Hemofilia B, deficiencia hereditaria en el Factor IX de coagulación (D67).

IV. Metodología

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “in-extenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía local (GEG): Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos y médicos especialistas hematología.

Formulación de preguntas: En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 09 preguntas clínicas (**Tabla 1**), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (u *outcomes*) de interés.

Búsqueda de GPC: Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Si bien se encontraron 06 GPC sobre nuestro tema de interés que tuvieron adecuada calidad metodológica, se consideró que debido a la antigüedad de algunas GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas. Por ello, se decidió elaborar una GPC de *novo*.

Búsqueda y selección de la evidencia: Para cada pregunta PICO, se realizó la búsqueda y selección de la evidencia. Para ello, durante el 2021 se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de una GPC previa (mediante la búsqueda sistemática de GPC realizada en el punto anterior) o publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed) (**Material Suplementario 1**). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable, se escogió una RS para la toma de decisiones, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia: La certeza de la evidencia para cada desenlace de cada pregunta PICO pudo ser alta, moderada, baja, o muy baja (**Tabla 2**). Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) y se usaron tablas de resumen de evidencias de GRADE (**Material Suplementario 2**) (3). Finalmente, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza de más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕⊖)	Es moderadamente probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado, pero es posible que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕⊖⊖)	Nuestra confianza en el efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado.
Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	Nuestra confianza en el efecto es pequeña. El verdadero efecto probablemente sea sustancialmente diferente al efecto estimado.
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales podrían no seguirla. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”

Formulación de las recomendaciones: El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, y formuló recomendaciones fuertes o condicionales (**Tabla 2**) usando la metodología GRADE. Para ello, se tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Certeza de la evidencia, 3) Valores y preferencias de los pacientes, 4) Uso de recursos, 4) Impacto en la equidad, 5) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes; y 6) Factibilidad de las opciones en los establecimientos de salud de EsSalud. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG formuló las recomendaciones por consenso o por mayoría simple.

Asimismo, para las preguntas que no pudieron ser contestadas con la evidencia actual, el GEG formuló puntos de buenas prácticas clínicas (BPC), basados en la GPC de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH 2020) (4) y del Ministerio de Salud de Chile 2019 (5).

Revisión por expertos externos: La presente GPC fue revisada en reuniones con médicos especialistas representantes de otras instituciones y tomadores de decisiones. Asimismo, su versión in-extenso fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión (mencionados en la sección de agradecimientos). El GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

Actualización de la GPC: La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS 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.

V. Recomendaciones

La presente GPC abordó 09 preguntas clínicas, en base a las cuales se formularon 05 recomendaciones (01 recomendación fuertes y 04 recomendaciones condicionales, 51 puntos de buena práctica clínica, y 02 flujogramas (ver **Tabla 1** y **Figuras 1 y 2**).

La presente GPC se enfocó en pacientes con hemofilia A o B, en población pediátrica y adulta. El médico tratante debe considerar los criterios diagnósticos en pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores (**pregunta 1**) y elegir el dosaje de inhibidores (**pregunta 2**), decidir que herramienta utilizar para evaluar de la salud articular (**pregunta 3**), seleccionar el estudio de imágenes apropiado para la valoración del sangrado (**pregunta 4**), decidir cuándo y a que dosis indicar tratamiento profiláctico (**pregunta 5**), elegir el modelo de atención integral del paciente (**pregunta 6**), y decidir el tratamiento con concentrados de factor de coagulación (CFC) en situación de riesgo vital inmediato, riesgo no inmediato y procedimientos quirúrgicos (**pregunta 7, 8 y 9**).

A continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta clínica, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación. No se incluyó la justificación de los puntos de BPC, la cual se puede leer en el documento in-extenso.

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

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 (4). 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 (5). Existen dos metodologías de laboratorio comúnmente utilizadas para la valoración de factores de coagulación: el método coagulométrico y el método cromogénico (6). La evidencia actualmente no es clara respecto a la superioridad en términos de valor diagnóstico de una u otra metodología (7).

Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática, no obstante, los estudios encontrados no evaluaron los desenlaces de interés para el diagnóstico de déficit de factores. Por este motivo, se decidió emitir ocho puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la Federación Mundial de Hemofilia (6) y del Ministerio de Salud de Chile (8):

- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
 - o 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.

- 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.

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.

- 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.
- 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.
- 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.

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

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) (9). 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 (10). 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 (11). Un resultado preciso del dosaje de inhibidores, permitiría una intervención oportuna con el inicio de terapia con agentes bypass (12).

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS (13), la cual se eligió por tener una calidad metodológica aceptable para evaluar los desenlaces de diagnóstico.

Hallazgos: La precisión diagnóstica para el valorar la presencia de inhibidores con las pruebas de Nijmegen Bethesda y Bethesda varía sobre la base de los títulos de anticuerpos. A menor título de inhibidores el ensayo Nijmegen podría tener una mayor exactitud y a títulos más altos, ambas pruebas podrían ser intercambiables.

Balance y fuerza: La exactitud de las pruebas para valorar la presencia de inhibidores sería similar en ambas pruebas. 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, la dirección fue *a favor* del uso del ensayo Nijmegen Bethesda. La certeza de la evidencia es muy baja, la implementación de la intervención es factible y sería aceptada por médicos y pacientes. Por ello, la fuerza de la recomendación fue *condicional*.

Además, se consideró relevante emitir cinco puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH (6):

- En los siguientes casos indicar la prueba de inhibidores:
 - o 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.
 - o 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.
 - o 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.
 - o 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.
 - o A los pacientes con hemofilia B que desarrollan una reacción alérgica a la terapia con Factor IX, incluida la anafilaxia o el síndrome nefrótico.
- En los pacientes con hemofilia A, otros posibles factores de riesgo para la presencia de inhibidores son:
 - o Raza: ascendencia africana, negra, o hispana,
 - o Historia familiar de inhibidores,
 - o Genotipo o genes inmunorreguladores,
 - o Severidad de la hemofilia: hemofilia severa,
 - o Uso intensivo de concentrado de factores de coagulación,
 - o 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.
- 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.
- 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.

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

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). 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 planteó la siguiente pregunta clínica.

Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática, no obstante, los estudios encontrados no evaluaron los desenlaces de interés para selección la herramienta adecuada para valorar la salud articular. Por este motivo, se decidió emitir cuatro puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH (6):

- 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>).
- 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>).
- Para la evaluación de los cambios articulares tempranos, es preferible utilizar instrumentos con mayor sensibilidad, como resonancia magnética nuclear (RMN).
- 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>).
- 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.

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

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 (6). 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 (6). Por este motivo, es necesario valorar si el estudio de imágenes mediante ecografía, resulta útil tanto como la RMN para identificar el sangrado articular.

Subpoblación de pacientes con hemofilia con sospecha de sangrado articular

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS (14), la cual se utilizó como cuerpo de la evidencia para esta pregunta.

Hallazgos: La exactitud diagnóstica evaluada a través del área bajo la curva, sensibilidad y especificidad, fue óptima para la prueba diagnóstica mediante ecografía. 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 resonancia magnética nuclear (RMN).

Balance y fuerza: La exactitud diagnóstica de la prueba de imágenes con ecografía fue muy óptima. Por ello, la dirección fue **a favor** del uso de la ecografía. 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, la fuerza de la recomendación fue **condicional**.

Además, se consideró relevante emitir dos puntos de BPC adaptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH (6):

- La evaluación del sangrado articular además debe incluir revisión de la historia clínica, examen físico, estado funcional y evaluación del dolor.
- 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:

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.

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

La terapia episódica o “a demanda” se refiere a la administración del factor de coagulación como respuesta ante la presencia de sangrado (6, 15). 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 (16). 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 (17) 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.

Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron dos RS (18, 19). A pesar de, que tuvo una buena calidad metodológica (18), su búsqueda no fue reciente (más de 9 años de antigüedad); por ello, se decidió actualizar la RS. Producto de esta búsqueda, se encontraron seis ECA (incluyendo los dos ECA de la RS) (20-25).

Beneficio: El tratamiento profiláctico redujo la tasa anualizada de sangrado, la tasa anualizada de hemorragia articular, el puntaje de salud articular con hemofilia 2.1, y el riesgo de hallazgos radiográficos, comparado frente al tratamiento episódico, lo cual fue estadísticamente significativo. Por otro lado, el efecto del tratamiento profiláctico en la disminución de la puntuación de Pettersson y el mejoramiento de la calidad de vida, aún es incierta en comparación con el tratamiento episódico, según la evidencia encontrada.

Daños: La frecuencia de los eventos adversos (desarrollo de inhibidores, infección relacionada con dispositivos de acceso venoso central) fue similar entre el tratamiento profiláctico y episódico.

Balance y fuerza: La tasa anualizada de sangrado y hemorragia articular disminuyeron considerablemente con el tratamiento profiláctico, además de la mejora de la salud articular en los desenlaces como HJHS 2.1, y el riesgo de hallazgos radiográfico, en comparación con el tratamiento episódico. En contraste, los daños se consideraron similares en la profilaxis y el tratamiento episódico. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** de la indicación del tratamiento profiláctico. La certeza de la evidencia fue baja, los costos de implementación se incrementarían repercutiendo en la factibilidad, probablemente insostenible en el tiempo. No obstante, el efecto beneficioso del tratamiento profiláctico es importante, 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, se emitió una recomendación **condicional**.

Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS (26), la cual tuvo una buena calidad metodológica y la búsqueda más reciente.

Beneficio: El tratamiento profiláctico redujo la tasa anualizada de sangrado y de hemorragia articular, comparado frente al tratamiento episódico, lo cual fue estadísticamente significativo. Para la valoración del puntaje de salud articular con hemofilia 2.1, Puntuación de Pettersson, y el riesgo de hallazgos radiográficos se consideraron los resultados descritos anteriormente, en paciente con hemofilia A o B sin inhibidores. Por otro lado, el efecto del tratamiento profiláctico en el mejoramiento de la calidad de vida, aún es incierta en comparación con el tratamiento episódico, según la evidencia encontrada.

Daños: La frecuencia de los eventos adversos (eventos tromboembólicos o complicaciones graves) no se reportó entre el tratamiento profiláctico y episódico.

Balance y fuerza: La tasa anualizada de sangrado y hemorragia articular disminuyeron considerablemente con el tratamiento profiláctico, además se observó la mejora de la salud articular en los desenlaces como HJHS 2.1, y el riesgo de hallazgos radiográficos. En contraste, los daños no se reportaron en la profilaxis y el tratamiento episódico. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** de la indicación del tratamiento profiláctico. La certeza de la evidencia fue muy baja, los costos de implementación se incrementarían repercutiendo en la factibilidad, probablemente insostenible en el tiempo. No obstante, el efecto beneficioso del tratamiento profiláctico es importante, 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, se emitió una recomendación **condicional**.

Además, se consideró relevante emitir seis puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH (6):

- 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:

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).
- 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.
- 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:

Tratamiento profiláctico con CFC, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis

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.
- 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.

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

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 (6). 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 (27). 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 (28). 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.

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS (29), la cual tuvo una calidad metodológica aceptable, una búsqueda de estudio reciente, e inclusión del mayor número de estudios.

Beneficios: La frecuencia de mortalidad, días perdidos de trabajo, visitas a las salas de emergencia, y daño articular disminuyeron con el uso del modelo de atención integral comparado con el modelo no integrativo.

Daños: No se reportaron desenlaces respecto a los daños, pero los expertos mencionan que es probable que estos sean triviales.

Balance y fuerza: Los beneficios sobre la mortalidad, visitas a las sales de emergencia, días perdidos y daño articular fueron grandes con el uso del modelo de atención integral; y los daños

probablemente sean triviales. Por ello se optó por emitir una recomendación **a favor** del uso del modelo de atención integral. La certeza de evidencia fue muy baja, no obstante, la implementación de la intervención generaría ahorros moderados al sistema de salud, además de ser aceptada por médicos y pacientes, su implementación factible, e incremento en la equidad. Por ello, se emitió una recomendación **fuerte**.

Además, se consideró relevante emitir diez puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la FMH (6):

- Las prioridades en el tratamiento y la atención de la hemofilia incluyen:
 - o Prevención de sangrado y daño articular,
 - o Manejo inmediato de episodios hemorrágicos, incluidos terapia y rehabilitación después de hemorragias articulares,
 - o Manejo del dolor,
 - o Manejo de complicaciones musculoesqueléticas,
 - o Prevención y manejo de inhibidores,
 - o Manejo de comorbilidades,
 - o Cuidado dental,
 - o Evaluaciones de la calidad de vida y apoyo psicosocial,
 - o Asesoramiento y diagnóstico genético,
 - o Educación y apoyo continuo para el paciente / cuidador / familiares.
- Los miembros principales del equipo de atención integral (equipo central) deben consistir en:
 - o Un médico hematólogo (en caso de que no se disponga, un médico capacitado en hemofilia),
 - o Una coordinadora de enfermería,
 - o Especialistas musculoesqueléticos (incluye traumatólogos, reumatólogos y terapeutas físicos),
 - o Químico farmacéutico,
 - o Especialistas en laboratorio,
 - o Especialistas psicosociales (psicólogos, trabajadores sociales),
 - o Los cuidadores del paciente, y la familia.

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.

- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- La atención de emergencia debe estar disponible, con los siguientes servicios y recursos esenciales:
 - o 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.
 - o 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.
 - o Disponibilidad de estudios de imágenes para valoración de episodios de sangrado.
 - o Yeso y/o entablillado y ayudas para la movilidad / apoyo, según necesidad.

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

Las hemorragias en los pacientes con hemofilia pueden subclasificarse en hemorragias que conllevan riesgo vital y hemorragias que no conllevan riesgo vital (8). 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 (6). 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.

Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática, no obstante, los estudios encontrados no valoraron las intervenciones disponibles en el sistema de salud. Por este motivo, se decidió emitir tres puntos de BPC adoptados de las recomendaciones de las GPC de la Federación Mundial de Hemofilia (6):

- 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:
 - o Tratamiento inmediato con infusión de concentrado de factores sin esperar a que se desarrollen más síntomas o evaluación de laboratorio o radiológica.
 - o 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.

- 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.
- 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:
 - Tratar inmediatamente con el concentrado de factor apropiado. Los niveles de factor protector deben mantenerse de 80 a 100% hasta que los síntomas desaparezcan.
 - 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.
- La hemorragia gastrointestinal aguda puede presentarse como hematemesis, hematoquecia (paso rectal de sangre fresca) o melena. En estos casos considere lo siguiente:
 - 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.
 - 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.

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?

Las hemorragias espontáneas se pueden dar en diferentes órganos conllevando un riesgo no vital inmediato. 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 (6). En ese sentido, esta pregunta clínica busca evaluar cuál es la mejor opción de manejo de las hemorragias con CFC.

Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática, no obstante, los estudios encontrados no se ajustaron a la pregunta PICO. Por este motivo, se decidió emitir cinco puntos de BPC adaptados de las recomendaciones de las GPC de la Federación Mundial de Hemofilia (6):

- En pacientes con hemofilia A o B, en caso de hemartrosis aguda o hemorragia muscular superficial, se recomienda lo siguiente:
 - o 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, hasta que se detenga el sangrado; y de preferencia antes del inicio de hinchazón, pérdida de la función articular y dolor.
 - o La evaluación de la hemartrosis aguda debe incluir evaluación de antecedentes, examen físico y evaluación del dolor.
 - o 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.
- En pacientes con hemartrosis aguda, se recomienda lo siguiente:
 - o 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.
 - o 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:

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.

- En pacientes con hemorragia muscular de las iliopsoas, se recomienda lo siguiente:
 - 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.
 - 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 exacerban 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.
- En pacientes con hemorragia renal, se recomienda lo siguiente:
 - 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.
 - 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.
- En pacientes con laceración profunda, se recomienda lo siguiente:
 - 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.

- Se debe considerar la cobertura hemostática para la extracción de la sutura, si el riesgo de hemorragia se considera alto.

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 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?

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 (6). De la misma manera, será fundamental la monitorización de las pérdidas y los requerimientos sanguíneos (30). 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 (31). 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.

Para esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática, no obstante, los estudios encontrados no se ajustaron a la pregunta PICO. Por este motivo, se decidió emitir siete puntos de BPC adaptados de las recomendaciones de las GPC de la Federación Mundial de Hemofilia (6):

- 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:
 - 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.

- 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 a utilizarse según el tipo de procedimiento se mencionan en la tabla al final de esta sección y la adecuación de la hemostasia en procedimientos quirúrgicos, se describe a continuación:

Definiciones de adecuación de hemostasia en procedimientos quirúrgicos

<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.

- 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.
- El uso de antifibrinolíticos podría indicarse como coadyuvante en extracciones dentarias únicas, colocación de implantes periodontales y cirugía periodontal.
- 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.
- Los inhibidores deben evaluarse antes de la cirugía y cuando exista una respuesta subóptima al tratamiento en el período postoperatorio.

- 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.

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

VI. 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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Ministerio de Salud. Guía Clínica Hemofilia. Santiago: Ministerio de Salud de Chile, 2013.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 379:1447.
16. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125:2038.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia*. 2004; 10 (Suppl 4): 9 - 13.
29. 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.
30. 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.
31. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31 (5): 538 - 543.

VII. Material suplementario

Material suplementario 1. Búsquedas sistemáticas para cada pregunta clínica

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

Criterios de elegibilidad de los Estudios:

- **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
- **Tipo de participantes:** Pacientes con sospecha de hemofilia A o B
- **Tipo de intervención / comparador:** Método cromogénico / método coagulométrico (de una etapa)
- **Tipo de desenlaces:** Razón de verosimilitud (+) o (-), Área bajo la curva, curva ROC, DOR (odds ratio diagnóstico), Sensibilidad, Especificidad

Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: diciembre 2020		
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	(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)

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de estudios	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	157
Artículos evaluados a texto completo	12
Estudios incluidos en la revisión	00

Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 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. Thromb Haemost. 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. J Thromb Haemost. 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

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<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 Thromb Hemost</i>. 2002 Jun;28(3):247-56. doi: 10.1055/s-2002-32658. PMID: 12098084. 	RN	Fue una revisión narrativa, no realizó una búsqueda 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, Cnossen MH, de Maat MPM. Analytical variation in factor VIII one-stage and chromogenic assays: Experiences from the ECAT external quality assessment programme. <i>Haemophilia</i>. 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. <i>Thromb Res</i>. 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. <i>Int J Lab Hematol</i>. 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. <i>J Thromb Haemost</i>. 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. <i>Haemophilia</i>. 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. <i>Haemophilia</i>. 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

Artículos evaluados a texto completo e incluidos:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	
<ul style="list-style-type: none"> No se incluyeron citas 	-

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

Criterios de elegibilidad de los Estudios:

- **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
- **Tipo de participantes:** Pacientes con sospecha de inhibidores en hemofilia A o B
- **Tipo de intervención / comparador:** Nijmegen Bethesda / Bethesda
- **Tipo de desenlaces:** 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 búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:

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)

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de estudios	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	85
Artículos evaluados a texto completo	09
Estudios incluidos en la revisión	01

Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2:		

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<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"> • Favalaro 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 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

Artículos evaluados a texto completo e incluidos:

Estudios	Diseño
PICO N° 2:	
<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?

Criterios de elegibilidad de los Estudios:

- **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
- **Tipo de participantes:** Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B
- **Tipo de intervención / comparador:** Herramientas para valorar salud articular*
- **Tipo de desenlaces:** 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 búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:

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

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de estudios	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	07
Artículos evaluados a texto completo	02
Estudios incluidos en la revisión	00

Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3:		
<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 	RS	La RS no evaluó los desenlaces planteados para la

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
measurement properties of haemophilia-specific instruments. Haemophilia. 2019 Jan;25(1):e1-e10.		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.

Artículos evaluados a texto completo e incluidos:

Estudios	Diseño
PICO N° 3:	
<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?

Criterios de elegibilidad de los Estudios:

- **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
- **Tipo de participantes:** Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con sospecha de sangrado articular
- **Tipo de intervención / comparador:** Ecografía / Resonancia magnética nuclear
- **Tipo de desenlaces:** Razón de verosimilitud (+) o (-), Área bajo la curva, Curva ROC, DOR (odds ratio diagnóstico), Sensibilidad, Especificidad

Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:

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 Sensitiv*[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)
----	---------------	--------------------------

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de estudios	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	24
Artículos evaluados a texto completo	02
Estudios incluidos en la revisión	01

Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4:		
<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.

Artículos evaluados a texto completo e incluidos:

Estudios	Diseño
PICO N° 4:	
<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

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

Criterios de elegibilidad de los Estudios:

- **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas y Ensayos clínicos aleatorizados
- **Tipo de participantes:** Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B, con y sin inhibidores
- **Tipo de intervención / comparador:** Tratamiento profiláctico (a dosis baja, intermedia, o alta) / Tratamiento episódico o a demanda
- **Tipo de desenlaces:** 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 búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:

Base de datos: Pubmed – Búsqueda de RS		
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

Base de datos: Pubmed – Búsqueda de ECA		
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

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de RS	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	74
Artículos evaluados a texto completo	07
Estudios incluidos en la revisión	03

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de ECA	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	354
Artículos evaluados a texto completo	09
Estudios incluidos en la revisión	06

Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5: Búsqueda de RS		

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<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.
<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.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5: Búsqueda de ECA		
<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. Thromb Haemost. 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. J Thromb Haemost. 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. Haemophilia. 2014 May;20(3):398-406. 	ECA	Estudio comparó una sola dosis semanal administrada a diferentes frecuencias.

Artículos evaluados a texto completo e incluidos:

Estudios	Diseño
PICO N° 5: Búsqueda de RS	
<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

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> lorio 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
<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

Estudios	Diseño
PICO N° 5: Búsqueda de ECA	
<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. Haemophilia. 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. Haemophilia. 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. N Engl J Med. 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). J Thromb Haemost. 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. J Thromb Haemost. 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). J Thromb Haemost. 2015 Mar;13(3):360-9. 	ECA

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

Criterios de elegibilidad de los Estudios:

- **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
- **Tipo de participantes:** Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B
- **Tipo de intervención / comparador:** Modelo de atención integral (integrative / comprehensive care) / Modelo no integral (non integrative care)
- **Tipo de desenlaces:** 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 búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:

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

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de Estudios	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	01
Artículos evaluados a texto completo	01
Estudios incluidos en la revisión	01

Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6:		
<ul style="list-style-type: none"> No se excluyeron citas 	-	-

Artículos evaluados a texto completo e incluidos:

Estudios	Diseño
PICO N° 6:	
<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?

Criterios de elegibilidad de los Estudios:

- **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
- **Tipo de participantes:** Pacientes con hemofilia A con hemorragias graves (sistema nervioso central, gastrointestinal, cuello y faringe)
- **Tipo de intervención / comparador:** Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis baja o intermedia / Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis alta
- **Tipo de desenlaces:** Mortalidad, Días perdidos de trabajo, Tiempo de hospitalización, Calidad de vida, Daño articular

Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:

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)

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de Estudios	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	44
Artículos evaluados a texto completo	08
Estudios incluidos en la revisión	00

Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 7:		
<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. Cochrane Database Syst Rev. 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. Blood Coagul Fibrinolysis. 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. Cochrane Database Syst Rev. 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. Cochrane Database Syst Rev. 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. Cochrane Database Syst Rev. 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 	ECA	El estudio aborda intervenciones que no

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
haemophilia patients with high-titre inhibitors. Haemophilia. 2007 Jan;13(1):85-9.		forman parte de la PICO de interés.
<ul style="list-style-type: none"> • Chuansumrit A, Isarangkura P, Angchaisuksiri P, Sriudomporn N, Tanpowpong K, Hathirat P, Jorgensen LN. Controlling acute bleeding episodes with recombinant factor VIIa in haemophiliacs with inhibitor: continuous infusion and bolus injection. Haemophilia. 2000 Mar;6(2):61-5. 	RS	El estudio aborda intervenciones no disponibles en nuestro 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.

Artículos evaluados a texto completo e incluidos:

Estudios	Diseño
PICO N° 7:	
<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?

Criterios de elegibilidad de los Estudios:

- **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
- **Tipo de participantes:** Pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores, con hemorragias (hemartrosis aguda inicial, hemorragia muscular superficial, hemorragia muscular de las iliopsoas, hematuria, laceración profunda)
- **Tipo de intervención / comparador:** Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis baja o intermedia / Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis alta
- **Tipo de desenlaces:** Mortalidad, Días perdidos de trabajo, Tiempo de hospitalización, Calidad de vida, Daño articular

Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:

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

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de Estudios	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	104
Artículos evaluados a texto completo	06
Estudios incluidos en la revisión	00

Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 8:		
<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. <i>Cardiovasc Intervent Radiol.</i> 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. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 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. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 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. <i>rFVIIa Study Group. Haemophilia.</i> 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. <i>Clin Lab Haematol.</i> 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. <i>Acta Haematol.</i> 2020;143(3):289-294. 	ECA	Intervención diferente al de la pregunta PICO.

Artículos evaluados a texto completo e incluidos:

Estudios	Diseño
PICO N° 8:	
<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?

Criterios de elegibilidad de los Estudios:

- **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
- **Tipo de participantes:** Pacientes con hemofilia A o B que serán sometidos a cirugías mayores y menores
- **Tipo de intervención / comparador:** Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis baja / Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis alta
- **Tipo de desenlaces:** Mortalidad, Días perdidos de trabajo, Sangrado intraoperatorio, Transfusiones, Tiempo de hospitalización, Calidad de vida, Daño articular

Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:

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

Proceso de selección de estudios:

Proceso de selección de Estudios	Número de artículos
Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas	62
Artículos evaluados a texto completo	02
Estudios incluidos en la revisión	00

Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 9:		
<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

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<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.




Artículos evaluados a texto completo e incluidos:

Estudios	Diseño
PICO N° 9:	
<ul style="list-style-type: none"> No se incluyeron citas 	-

Material suplementario 2. Tablas SoF y resumen de EtD

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

Tabla Summary of Findings (SoF):

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

Resumen de los juicios de EtD:

	JUICIOS						
	Muy inexacto	Inexacto		Exacto	Muy exacto	Varía	Se desconoce
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	

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

Tabla Summary of Findings (SoF):

<p>Autores: Carolina Delgado-Flores Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Área bajo la curva (AUC): RS de Ligocki 2017 (14). • Sensibilidad: RS de Ligocki 2017 (14). • Especificidad: RS de Ligocki 2017 (14). • Correlación: RS de Ligocki 2017 (14). 				
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>				

Resumen de los juicios de EtD:

	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	

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

Tabla Summary of Findings (SoF):

Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

<p>Autores: Carolina Delgado-Flores</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa anualizada de sangrado: RS de Iorio 2011 (18), Verma 2016 (20), Chozie 2019 (21), Manco-Johnson 2017 (24), Kavakli 2015 (25). • Tasa anualizada de hemorragia articular: RS de Iorio 2011 (18), Verma 2016 (20), Chozie 2019 (21), Manco-Johnson 2017 (24), Kavakli 2015 (25). • Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1: Verma 2016 (20), Chozie 2019 (21). • Puntuación de Petterson: Verma 2016 (20), Gringeri 2011 (23). • Hallazgos radiológicos: Manco-Johnson 2007 (22), Gringeri 2011 (23). • Calidad de vida: Gringeri 2011 (23), Manco-Johnson 2017 (24). • Eventos adversos: Manco-Johnson 2007 (22), Gringeri 2011 (23). 							
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}	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).				⊕⊕○○ 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 (I² > 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). 							

Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores

Autores: Carolina Delgado-Flores

Bibliografía por desenlace:

- **Tasa anualizada de sangrado:** RS de Chai-Adisaksopha 2017 (26).
- **Tasa anualizada de hemorragia articular:** RS de Chai-Adisaksopha 2017 (26).
- **Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1:** Verma 2016 (20), Chozie 2019 (21).
- **Puntuación de Pettersson:** Verma 2016 (20), Gringeri 2011 (23).
- **Hallazgos radiológicos:** Manco-Johnson 2007 (22), Gringeri 2011 (23).
- **Calidad de vida:** RS de Chai-Adisaksopha 2017 (26).
- **Eventos adversos:** RS de Chai-Adisaksopha 2017 (26).

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}	CRITICO
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>							

Resumen de los juicios de EtD:

Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

	JUICIOS						
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
BENEFICIOS					Grande		
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	

	JUICIOS							
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		

Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores

	JUICIOS							
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	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	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación		

JUICIOS						
			intervención o del control			

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

Tabla Summary of Findings (SoF):

<p>Autores: David Garcia-Gomero</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Yeung 2016 (29). • Días perdidos de trabajo o escuela: RS de Yeung 2016 (29). • Visitas a salas de emergencia: RS de Yeung 2016 (29). • Días de hospitalización: RS de Yeung 2016 (29). • Daño articular: RS de Yeung 2016 (29). • Conocimientos del paciente: RS de Yeung 2016 (29). 							
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
<p>IC: Intervalo de confianza; EO: estudio observacional; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo en estudios observacionales (sesgo de selección)</p> <p>b. Se bajó un nivel de certeza de evidencia porque no se hizo ajuste de confusores.</p> <p>c. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, pues algunos estudios no integraban pacientes con hemofilia B.</p>							

Resumen de los juicios de EtD:

JUICIOS							
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
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	