

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

**ANEXOS**

**GPC N°1**  
**Setiembre 2016**

### **Grupo elaborador**

- Víctor Suárez Moreno, IETSI
- Raúl Timaná Ruiz, IETSI
- Maribel Trujillo Cerna, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Celina Herrera Cunti, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Rommel Yanac Avila, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Walter Ormeño Apaza, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Saúl Mendoza Ordoñez, Sociedad Peruana de Hematología, Lima.
- Nancy Loayza Urcia, Hospital Dos de Mayo, MINSA
- Carlos Delgado Silva, Hospital Dos de Mayo, MINSA
- David Díaz Robles, Hospital Dos de Mayo, MINSA
- Adrián V. Hernández, Consultor Metodológico
- Alejandro Piscoya Rivera, Consultor Metodológico

### **Conflicto de intereses.**

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

### **Guía de Práctica Clínica**

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

### **Financiamiento**

Este documento técnico ha sido financiado por el Seguro Social de Salud, EsSalud, de Perú.

### **Citación**

Este documento debe ser citado como: IETSI. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia. Anexos. GPC N°1. Perú, Julio 2016.

### **Datos de contacto**

Victor Suárez Moreno. Correo electrónico: [victor.suarezm@essalud.gob.pe](mailto:victor.suarezm@essalud.gob.pe). Teléfono: +511-2656000, Anexo 2349

## Tabla de contenido

I.	<b>Anexo N°1</b> Grupo elaborador de la GPC .....	<b>4</b>
II.	<b>Anexo N°2</b> Declaración de conflictos de interés .....	<b>4</b>
III.	<b>Anexo N°3</b> Evaluación AGREE de las GPC encontradas .....	<b>6</b>
IV.	<b>Anexo N°4</b> Excel de matriz general de preguntas y recomendaciones sobre la base de las guías de práctica clínica seleccionadas .....	<b>7</b>
V.	<b>Anexo N°5</b> Evaluación de estrategias de búsqueda .....	<b>10</b>
VI.	<b>Anexo N°6</b> Actualización de búsquedas GPC hemofilia .....	<b>12</b>
VII.	<b>Anexo N°7</b> Detalles de selección de estudios en actualización de búsqueda GPC hemofilia .....	<b>56</b>
VIII.	<b>Anexo N°8</b> ADAPTE Aceptabilidad y aplicabilidad Herramienta 15 de Guía Chile 2013	<b>94</b>
IX.	<b>Anexo N°9</b> Riesgo de sesgo RCTs y Revisiones sistemáticas GPC Hemofilia .....	<b>96</b>

**I. Anexo 1:** Grupo elaborador de la GPC

La conformación del Grupo Elaborador de Guías es la siguiente:

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>	<b>Profesión/Cargo</b>	<b>Conformación del GEG</b>
Víctor Suárez Moreno	IETSI, EsSalud	Médico Gerente IETSI	Líder del grupo elaborador
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud	Médico Gestor en Salud	Coordinador del grupo elaborador
Maribel Trujillo Cerna	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Celina Herrera Cunti	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Rommel Yanac Avila	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Walter Ormeño Apaza	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Médico Auditor	Experto Clínico
Saúl Mendoza Ordoñez	Sociedad Peruana de Hematología, Lima.	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Nancy Loayza Urcia	Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Carlos Delgado Silva	Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA	Médico Hematólogo	Experto Clínico
David Díaz Robles	Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA	Médico Hematólogo	Experto Clínico
Adrián V. Hernández	Consultor IETSI, EsSalud	Médico Epidemiólogo Clínico	Experto Metodólogo
Alejandro Piscocoya Rivera	Consultor IETSI, EsSalud	Médico Gastroenterólogo	Experto Metodólogo

Con fecha 23 de febrero del 2016 se conformó el grupo elaborador de guías mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N°09 – IETSI-ESSALUD-2016. Esta resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: [www.essalud.gob.pe/ietsi/zip/resoluciones\\_2016.zip](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/zip/resoluciones_2016.zip)

**II. Anexo 2:** Declaración de conflictos de interés

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declaramos no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrado en actividades remuneradas o financiadas por instituciones privadas relacionadas a

Hemofilia en los últimos 24 meses, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema o en los últimos 24 meses, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no ser parte de grupos profesionales con conflictos de interés. La elaboración, desarrollo y publicación de las recomendaciones contaron con el soporte financiero exclusivo del Seguro Social de Salud EsSalud y los derechos de autor son propiedad de los mismos.

III. **Anexo 3:** Evaluación AGREE de las GPC encontradas

Resumen de los puntajes por dominios del Instrumento AGREE II de las guías preseleccionadas

<b>Dominios</b>	<b>Italia 2014</b>	<b>Chile 2013</b>	<b>WHF 2012</b>	<b>España 2012</b>	<b>Argentina 2011</b>	<b>México Adultos 2010</b>	<b>México Niños 2010</b>	<b>UK 2010</b>	<b>Perú 2010</b>	<b>Colombia 2015</b>
<b>DOMINIO 1. Alcance y Objetivos</b>	39%	100%	19%	6%	25%	100%	100%	56%	0%	100%
<b>DOMINIO 2. Participación de los Implicados</b>	19%	67%	28%	25%	22%	61%	64%	47%	8%	78%
<b>DOMINIO 3. Rigor en la elaboración</b>	6%	60%	15%	15%	15%	50%	50%	54%	2%	52%
<b>DOMINIO 4. Claridad en la presentación</b>	14%	92%	81%	78%	47%	83%	83%	89%	19%	83%
<b>DOMINIO 5. Aplicabilidad</b>	10%	25%	10%	8%	0%	4%	4%	0%	6%	19%
<b>DOMINIO 6. Independencia editorial</b>	13%	79%	13%	4%	0%	83%	83%	25%	0%	92%
<b>Calidad Global</b>	17%	70%	28%	23%	18%	64%	64%	45%	6%	71%

**IV. Anexo 4:** Matriz general de preguntas y recomendaciones sobre la base de las guías de práctica clínica seleccionadas.

Aspecto	Preguntas Clínicas	Chile 2013
<b>Diagnóstico</b>	¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar hemofilia?	La enfermedad debe sospecharse en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia, sin embargo existe un 30% de pacientes hemofílicos que no poseen antecedentes familiares. Grado Rec: A
	¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia?	El diagnóstico de hemofilia se confirma a través de la cuantificación de factor VIII y IX. Grado Rec: A
	¿Cómo se diagnostica sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofílica crónica?	No hay respuesta
<b>Tratamiento Agudo</b>	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?	En la hemorragia grave con riesgo vital inmediato del sistema nervioso central se debe iniciar la terapia de reemplazo inmediatamente con dosis de ataque, antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se tuviera. Grado Rec C El manejo de la hemorragia digestiva es similar a la de personas sin hemofilia. Sin embargo antes del traslado y de cualquier procedimiento se debe iniciar la terapia de reemplazo y coadyuvante. Grado Rec C
	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que NO conllevan a riesgo vital inmediato?	En la hemartrosis aguda inicial de debe aumentar el factor en 40 - 60 % (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30 a 50 UI/kg/dosis en hemofilia B). Grado Rec B
<b>Profilaxis</b>	¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?	Se recomienda realizar el siguiente esquema de profilaxis: - Hemofilia A: Factor VIII 20-30 U/Kg/dosis 3 veces por semana - Hemofilia B: Factor IX 30-40 U/Kg/dosis 2 veces por semana. Grado Rec C Se recomienda realizar tratamiento domiciliario, ya que este es ampliamente aceptado por el paciente, mejora su calidad de vida y permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular. Grado de Rec C.

Aspecto	Preguntas Clínicas	Chile 2013
	¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos?	<p>Una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores y ayuda a prevenir las hemorragias con riesgo vital; Grado Rec A.</p> <p>Se recomienda realizar profilaxis de forma individualizada y escalonada, lo que permite un tratamiento racional de la hemofilia; Grado Rec C.</p> <p>Se recomienda mantener la profilaxis primaria a lo menos hasta los 15 años de edad. Grado Rec C.</p>
<b>Tratamiento cirugía mayor y menor</b>	¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y menor?	<p>Procedimientos quirúrgicos mayores:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Idealmente las cirugías si son mayores debieran realizarse en un centro de referencia para tratamiento del paciente que padece de hemofilia. El lugar donde se realicen estos tratamientos deben ser capaces de realizar estudio de inhibidores y medición del nivel del Factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía con la idea de disminuir riesgos y optimizar el consumo de los liofilizados de factores. (Nivel de evidencia 3)</li> <li>2. Previo a cualquier procedimiento invasivo y cirugía debe administrarse la infusión del factor. No es necesario administrarlo desde el día anterior, sino inmediatamente antes del procedimiento.</li> <li>3. Para la hemofilia A y B se debe elevar el nivel calculado de Factor al 80 a 100% y mantener un nivel del Factor al menos en 50%, por lo menos durante los próximos 4 días.</li> <li>4. Mantener un nivel apropiado de Factor durante 5 a 7 días para cirugías menores; de 10 a 14 días para cirugías mayores; y hasta de 6 semanas para procedimientos ortopédicos.</li> </ol> <p>Procedimientos quirúrgicos menores:</p> <p>Se debe infundir Factor antes de realizar procedimientos diagnósticos invasivos, tales como punciones lumbares, determinación de gases arteriales y broncoscopía con lavado o biopsia.</p>
<b>Inhibidores (Estas recomendaciones se acomodarán en cada aspecto)</b>	¿En pacientes hemofílicos, cuáles son los criterios de sospecha de desarrollo de inhibidores?	<p>Se sospecha cuando un paciente no responde a terapia de sustitución. Estudios sugieren que los inhibidores por lo general se desarrollan entre las primeras 10 a 50 exposiciones de factor deficitario. La incidencia en hemofilia A severa es de 20-30%, y del tipo leve o moderada es de 5-10%.</p> <p>La incidencia en hemofilia B es menor a 5%, y se sospecha cuando el paciente tiene una reacción alérgica frente al factor.</p>

Aspecto	Preguntas Clínicas	Chile 2013
<b>identificado al inicio de esta tabla )</b>	¿En pacientes hemofílicos, cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica del desarrollo de inhibidores?	<p>La conducta para pesquisa precoz es realizar el examen de screening de inhibidores utilizando la prueba de mezcla/incubación del TTPA. Para confirmar la presencia y cuantificación de títulos de inhibidores se realiza un examen de laboratorio llamado ensayo Bethesda con la modificación de Nijmegen el cual debe ser realizado en un centro con experiencia, especializado en hemofilia. (Grado Rec A). Se han clasificado los pacientes que presentan inhibidores por su respuesta clínica y por su laboratorio en:</p> <p>Altos respondedores: son aquellos que presentan respuesta anamnésica frente a la administración del Factor y tienen un peak histórico máximo por sobre las 5 unidades Bethesda (UB).</p> <p>Bajos respondedores: son aquellos que no presentan respuesta anamnésica y que su título ha sido siempre por debajo de las 5UB.</p>
	¿Cómo es el manejo del sangrado en pacientes hemofílicos que han desarrollado inhibidores?	<p>El tratamiento estará determinado por el título del inhibidor al momento de la hemorragia, de la severidad clínica y si el paciente es conocido como alto o bajo respondedor. Desmopresina; Dosis altas de Factor VIII o IX; Complejo protrombínico activado (CPA) y Factor VII recombinante activado (FrVIIa). El tratamiento actual para la erradicación de los inhibidores en niños es la Inmunotolerancia (IT). Grado Rec B</p>

V. **Anexo 5:** Evaluación de estrategias de búsqueda por pregunta clínica

Evaluación de la pregunta clínica N°1 – N°4

Guía Chile 2013								
Evaluador: Adrián V. Hernández								
Criterios	Cumple criterios							
	Pregunta N°1		Pregunta N°2		Pregunta N°3		Pregunta N°4	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X		X		X		X	
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X		X		X		X	
Número y bases de datos consultadas	Pubmed, Embase y Cochrane							
La revisión se hizo por pares y de manera independiente		X		X		X		X
Idiomas incluidos	Inglés		Inglés		Inglés		Inglés	
Resultado de la evaluación	Insuficiente		Insuficiente		Insuficiente		Insuficiente	

Evaluación de la pregunta clínica N°5 – N°8

Guía Chile 2013								
Evaluador: Adrián V. Hernández								
Criterios	Cumple criterios							
	Pregunta N°5		Pregunta N°6		Pregunta N°7		Pregunta N°8	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X		X		X		X	
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X		X		X		X	
Número y bases de datos consultadas	Pubmed, Embase y Cochrane							
La revisión se hizo por pares y de manera independiente		X		X		X		X
Idiomas incluidos	Inglés		Inglés		Inglés		Inglés	
Resultado de la evaluación	Insuficiente		Insuficiente		Insuficiente		Insuficiente	

VI. **Anexo 6:** Actualización de búsquedas GPC hemofilia

**Pregunta 1. ¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar de hemofilia?**

**Criterios de Elegibilidad de los Estudios**

---

**Tipo de Estudios:** ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

**Tipo de Participantes**

- Inclusión  
Pacientes de cualquier edad con hemofilia

**Tipo de Intervenciones**

Evaluación clínica, evaluación de laboratorio

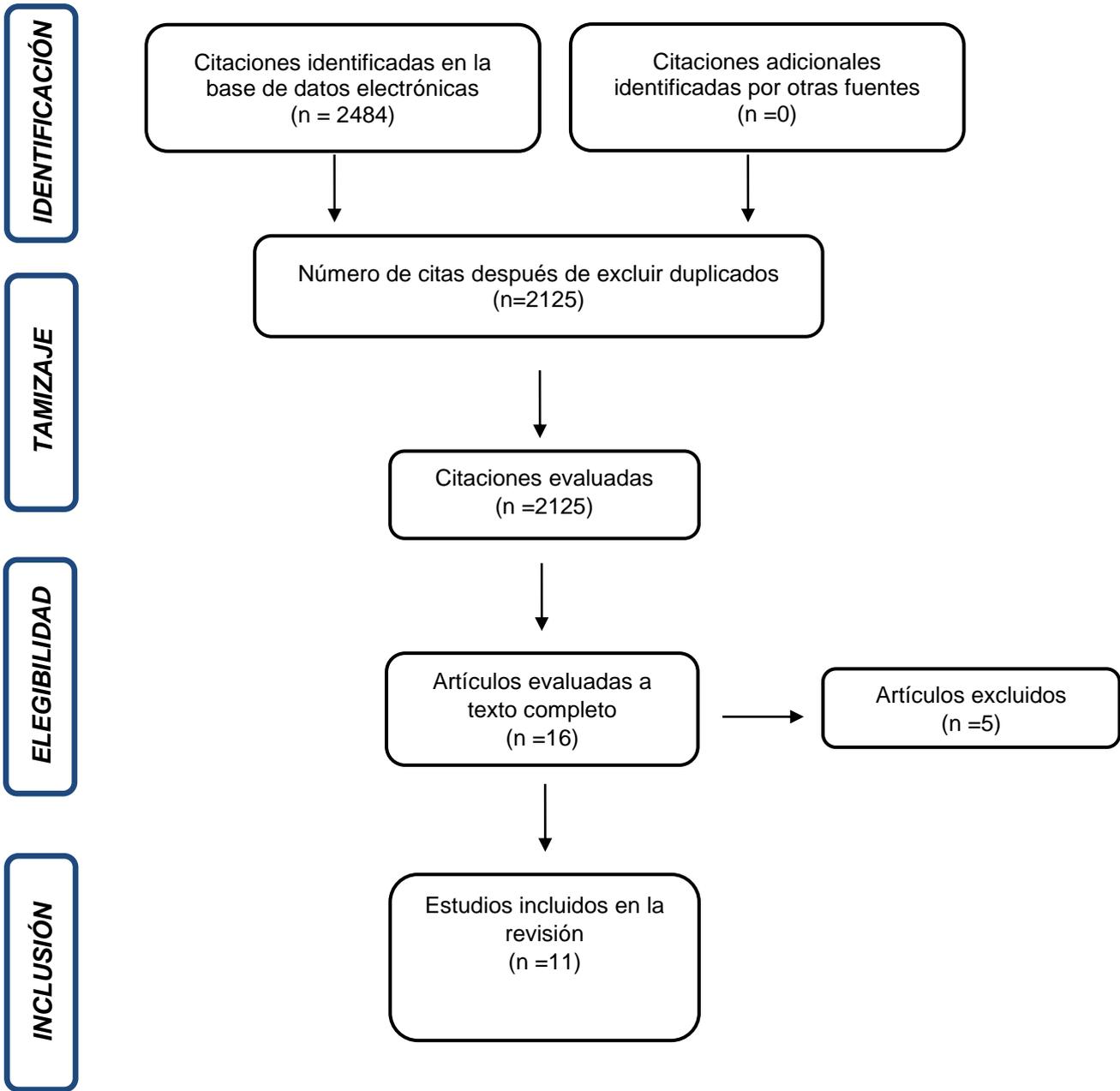
**Tipo de desenlaces**

- Desenlaces Críticos  
Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y coeficientes de probabilidad positivo y negativo de sospecha de hemofilia
-

**Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.**

Base de datos	Términos de búsqueda
MEDLINE/EMBASE	1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336)
	Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947)
	Embase <1974 to 2016 January 18> (9640)
	3. 1 or 2
	4. diagnosis.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
5. 3 and 4	
6. limit 5 to yr="2010 -Current"	
7. limit 6 to human	

Flujograma del proceso de selección de estudios



Pregunta 1: ¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar de hemofilia?

Características de los estudios primarios incluidos en la síntesis de evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ Pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Bansal 2013</b>	Revisión Narrativa	Niños con sangrado en emergencia	NA	NA	NA	NA
<b>Borhany2012</b>	Guía con recomendaciones	Desordenes de coagulación congénitos	NA	NA	NA	NA
<b>Bowyer 2013</b>	Estudio trasversal	Hemofilia A leve	NA	NA	NA	NA
<b>Carcao 2012</b>	Revisión narrativa	Hemofilia congénita A o B	NA	NA	NA	NA
<b>Cruz 2012</b>	Poster, estudio trasversal	Pacientes hemofílicos	NA	NA	NA	NA
<b>Favaloro 2013</b>	Revisión narrativa	Pacientes hemofílicos	NA	NA	NA	NA
<b>Fijnvandraat 2012</b>	Revisión narrativa	Hemofilia A o B	NA	NA	NA	NA
<b>Karaman 2015</b>	Case series	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
<b>Kitchen 2010</b>	Revisión narrativa	Hemofilia A leve	NA	NA	NA	NA
<b>Kitchen 2015</b>	Estudio trasversal	Hemofilia	NA	NA	NA	NA

Características de los estudios primarios incluidos en la síntesis de evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ Pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Mansouritorghabeh 2015</b>	Revisión narrativa	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA

**Pregunta 2. ¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia?**

**Criterios de Elegibilidad de los Estudios**

---

**Tipo de Estudios:** ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

**Tipo de Participantes**

- Inclusión  
Pacientes de cualquier edad con hemofilia

**Tipo de Intervenciones**

Criterios clínicos, criterios de confirmación diagnóstica

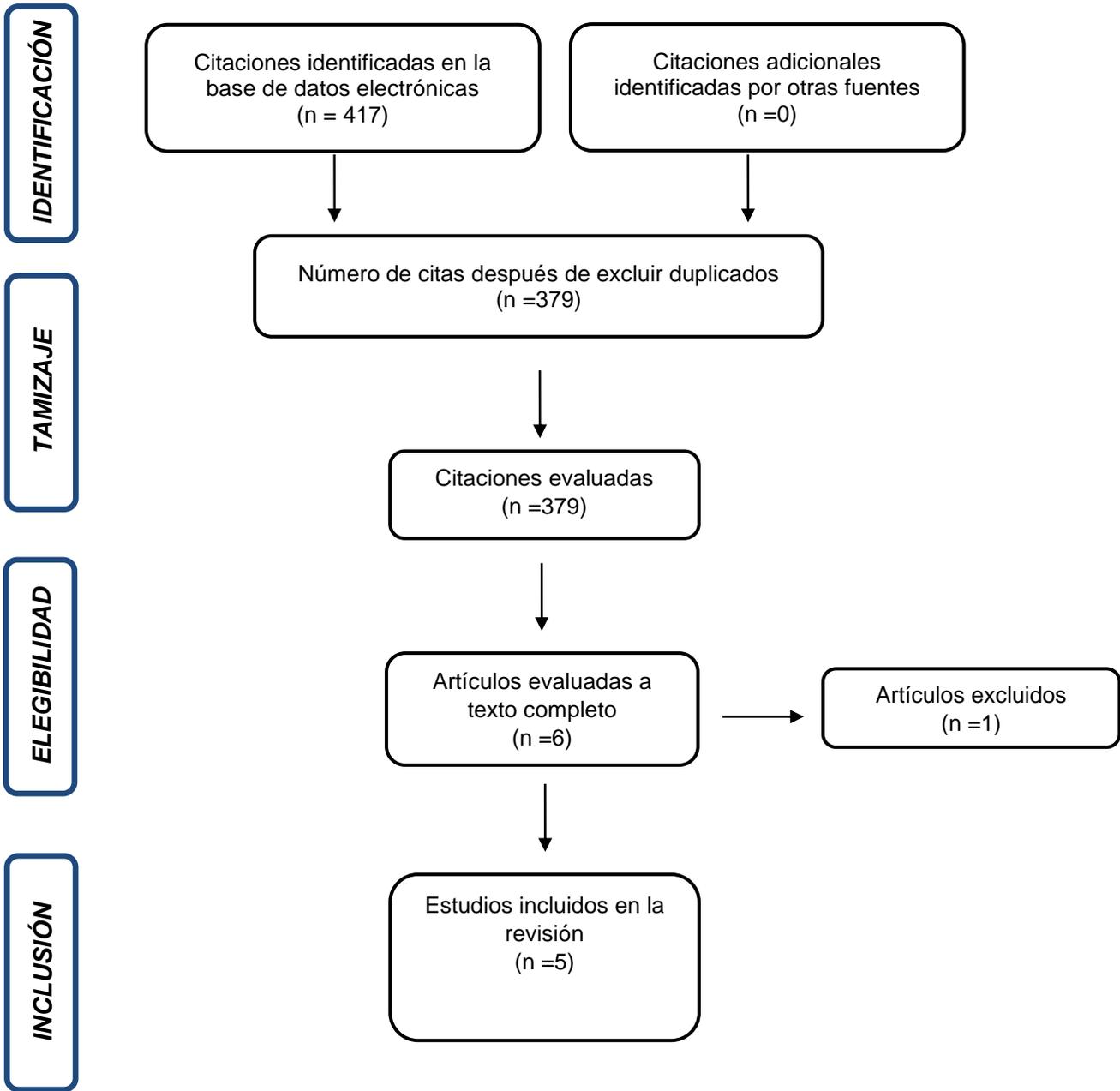
**Tipo de desenlaces**

- Desenlaces Críticos  
Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y coeficientes de probabilidad positivo y negativo de confirmación de hemofilia
-

**Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.**

<b>Base de datos</b>	<b>Términos de búsqueda</b>
MEDLINE/EMBASE	1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336)
	Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947)
	Embase <1974 to 2016 January 18> (9640)
	3. 1 or 2
	4. diagnosis.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
5. (confirmation or severity).mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]	
6. 3 and 4 and 5	
7. limit 6 to yr="2010 -Current"	

Flujograma del proceso de selección de estudios



**Pregunta 2: ¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia, incluyendo severidad y tipo de sangrado?**

Características de los estudios primarios incluidos en la síntesis de evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/Pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Blanchette V. 2014</b>	Consenso (HTA)	Hemofilia A o B	NA	NA	NA	NA
<b>Borhany, M. 2012</b>	Guía	Desordenes congénitos de sangrado	NA	NA	NA	NA
<b>Blanchette V. 2015</b>	Revisión narrativa	Hemofilia	NA	NA	NA	NA
<b>Den Uijl, I. E. 2011</b>	Cohorte	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
<b>Pavlova, A. 2013</b>	Revisión Narrativa	Hemofilia	NA	NA	NA	NA

**Pregunta 3. ¿Cómo se diagnostica sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofílica crónica?**

### **Criterios de Elegibilidad de los Estudios**

---

**Tipo de Estudios:** ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

### **Tipo de Participantes**

- Inclusión  
Persona con hemofilia con dolor articular

### **Tipo de Intervenciones**

Criterios clínicos

Métodos diagnósticos

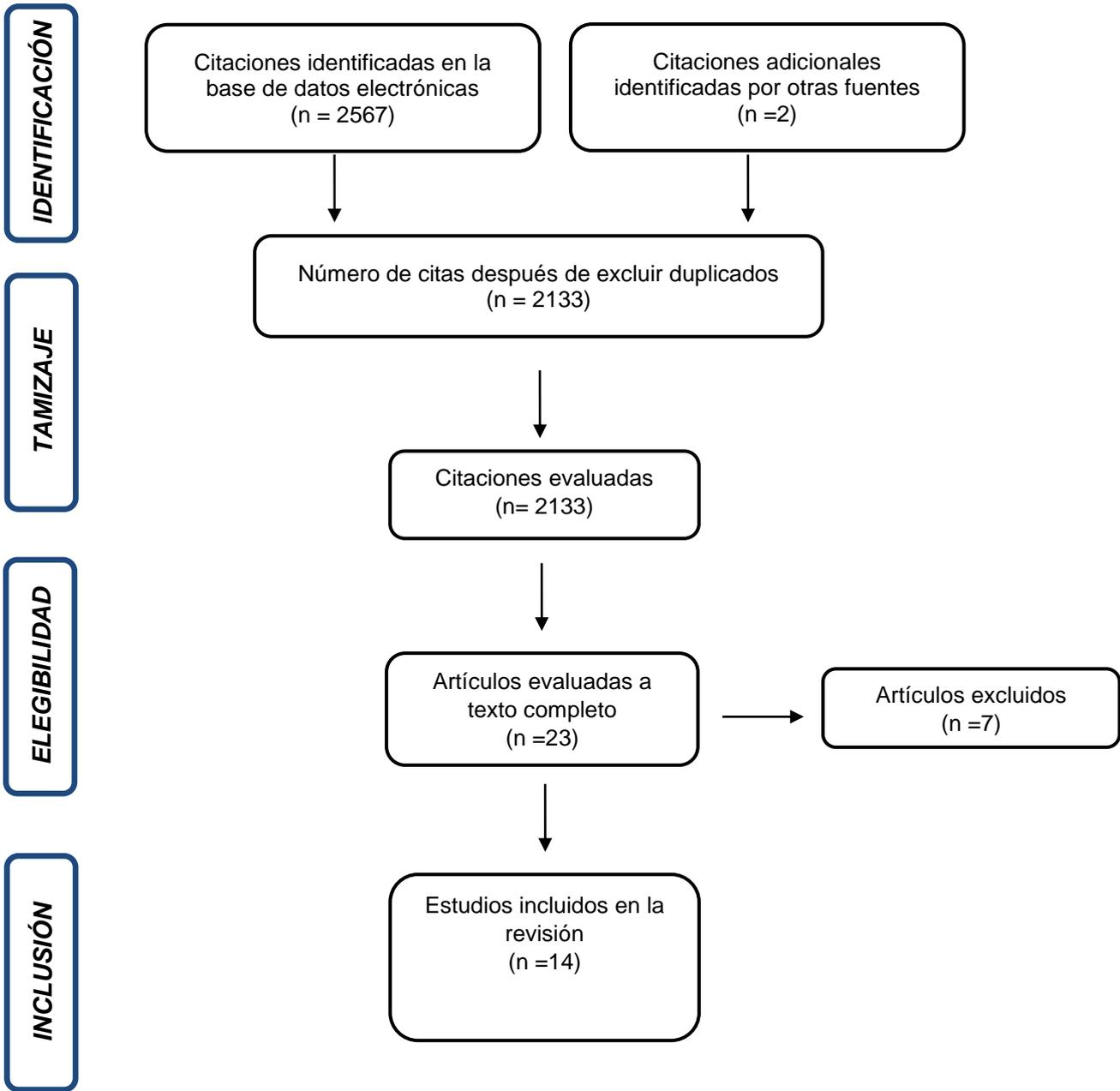
### **Tipo de desenlaces**

- Desenlaces Críticos  
Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y coeficientes de probabilidad positivo y negativo de sangrado articular agudo.
-

**Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.**

Base de datos	Términos de búsqueda
MEDLINE/EMBASE	1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336)
	Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947)
	Embase <1974 to 2016 January 18> (9640)
	3. 1 or 2
	4. joint.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	5. articular.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	6. 4 or 5
7. bleeding.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]	
8. 6 and 7	
9. 3 and 8	

Flujograma del proceso de selección de estudios



**Pregunta 3: ¿Cómo se diagnostica sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofílica crónica?**

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Ceponis 2013</b>	Estudio trasversal	40 hemorragias en 30 pacientes hemofílicos A o B sin inhibidores	Ecografía de alta resolución doppler poder y escala de grises	Examen clínico	Sangrado articular agudo	1/3 de sangrados fueron diagnosticados por PDUS + aspiración en comparación a examen clínico.
<b>Di Minno 2013</b>	Estudio trasversal	40 Articulaciones saludables en hemofílicos severos, 20 articulaciones saludables en no-hemofílicos	RNM	Ecografía	Alteraciones subclínicas y clínicas	La ecografía detecto en cambios subclínicos en forma similar a la RNM
<b>Foppen 2015</b>	Cohorte, resumen	Rodillas y tobillos de 25 pacientes hemofílicos moderados o severos	Cambios sinoviales en RNM al inicio del estudio	NA	Frecuencia de sangrados, cambios osteocondrales en rayos X a los 5 años.	Luego de 5 años, las articulaciones con cambios sinoviales en la RNM basal tuvieron significativamente más sangrados (RR 3.1, CI 1.5-6.6).
<b>Funk 2002</b>	Estudio trasversal	24 articulaciones en 15 pacientes con hemofilia	RNM score	Rayos X score Examen físico score	Alteraciones articulares subclínicas, Sangrados articulares	El número de sangrados articulares correlaciona bien con el grado de artropatía (p < 0.01).
<b>Hermann 1992</b>	Revisión narrativa	Personas con hemofilia	RNM, tomografía computarizada, ecografía	NA	NA	NA
<b>Keshava 2015</b>	Revisión	Personas con hemofilia	RNM, ecografía,	NA	NA	NA

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
	narrativa		rayos X			
<b>Kidder 2015</b>	Estudio trasversal	65 articulaciones en 34 pacientes hemofílicos; ¾ con dolor articular crónico.	Ecografía de alta resolución doppler poder y escala de grises	Rayos X, examen clínico	Hemartrosis, inflamación, anomalías de tejido blando	Derrames articulares se presentaron en 55.5% y 46.8% de las ecografías realizadas en dolor agudo y crónico, respectivamente. De estos, 90% fueron sangrados en dolor agudo, y 48% en dolor persistente,
<b>Lambert 2014</b>	Revisión narrativa	Hemofílicos sin y con inhibidores	Ecografía	NA	NA	NA
<b>Lin 2006</b>	Estudio trasversal, resumen	41 articulaciones en 14 hemofílicos con dolor articular	RNM	Rayos X	Edema de tejido blando, erosiones y quistes articulares, sangrado articular	Sangrado articular fue detectado en 34 articulaciones por RNM.
<b>Melchiorre 2011</b>	Estudio trasversal	83 articulaciones de 62 pacientes con hemofilia	Ecografía de alta resolución doppler poder	Rayos X	Daño y sangrado articular	La correlación entre el score de la ecografía y el número de sangrados fue significativo (SRCC = 0.375, P < 0.01). 24 sangrados fueron identificados con aspiración.
<b>Melchiorre 2013</b>	Estudio trasversal, resumen	103 articulaciones de 82 pacientes hemofílicos	Ecografía de alta resolución doppler poder	Rayos X	Derrame, remodelación ósea, daño articular, hipertrofia sinovial, sangrado articular.	La correlación entre el score de la ecografía y el número de sangrados fue significativo (SRCC = 0.375, P < 0.01). 34 sangrados fueron identificados con aspiración.
<b>Melchiorre 2014</b>	Estudio trasversal, resumen	30 articulaciones de la cadera en 30 pacientes hemofílicos	Ecografía de alta resolución doppler poder	Evaluación clínica	Derrame, remodelación ósea, daño articular, hipertrofia sinovial, sangrado articular.	Se presentó hemartrosis en 10 articulaciones; en 8 pacientes se detectó hematoma del iliopsoas.

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Olivieri 2009</b>	Estudio transversal, resumen	35 articulaciones en 25 pacientes hemofílicos asintomáticos	RNM	NA	Daño articular temprano	La RNM hecha en articulaciones asintomáticas identifica cambios muy tempranos y tardíos.
<b>Timmer 2015</b>	Revisión narrativa	Personas con hemofilia	Evaluaciones radiología, clínica y biomarcadores	NA	NA	NA

**Pregunta 4. ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?**

### **Criterios de Elegibilidad de los Estudios**

---

**Tipo de Estudios:** ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

### **Tipo de Participantes**

- Inclusión  
Pacientes de cualquier edad con hemofilia y hemorragia con riesgo vital

### **Tipo de Intervenciones**

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rFVIIa

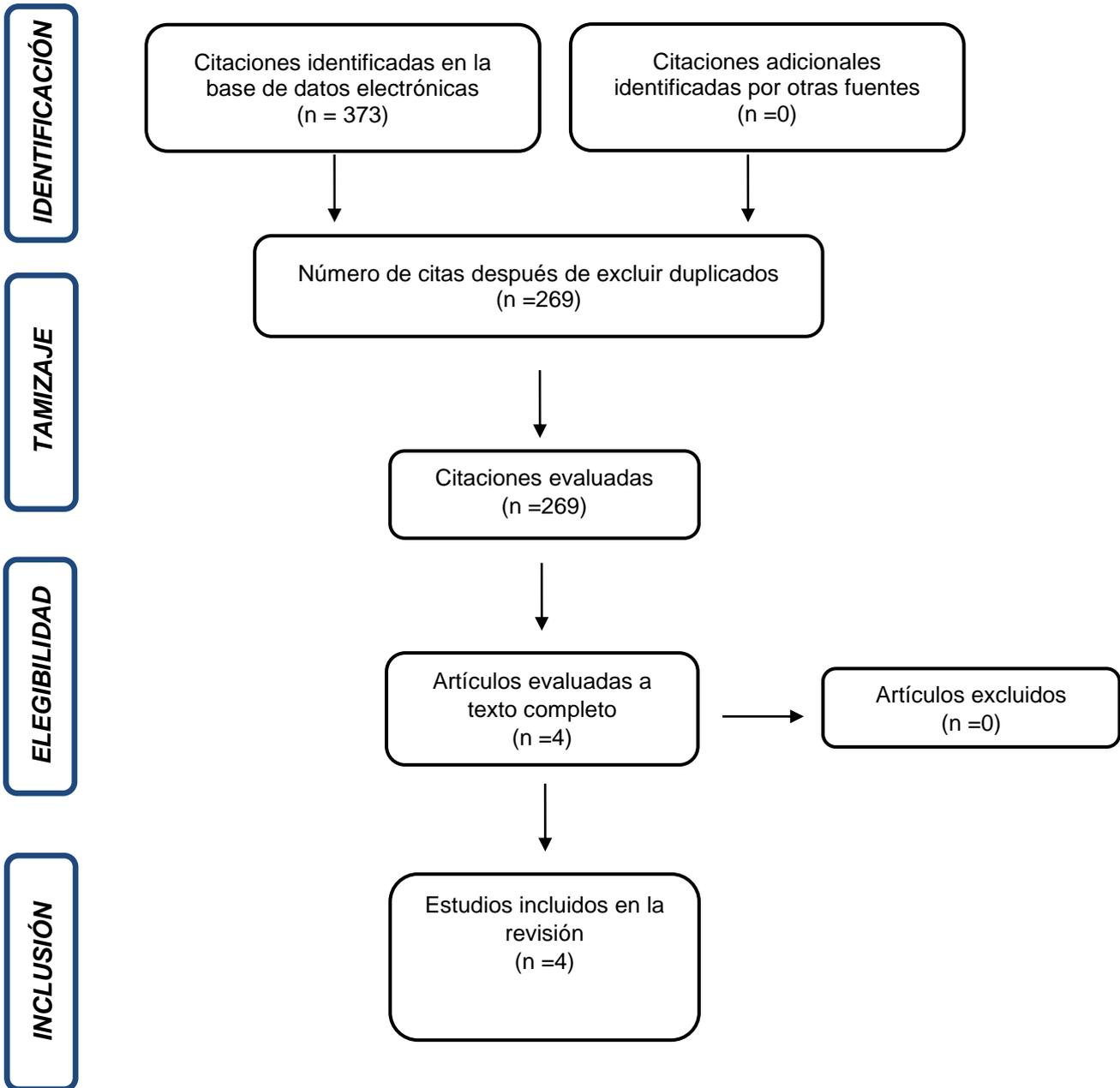
### **Tipo de desenlaces**

- Desenlaces Críticos  
Mortalidad  
Hemorragia grave
  - Desenlaces Importantes  
Reacciones adversas
-

**Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.**

Base de datos	Términos de búsqueda
MEDLINE/EMBASE	1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336)
	Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947)
	Embase <1974 to 2016 January 18> (9640)
	3. 1 or 2
	4. treatment.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	5. (hemorrhage or haemorrhage or bleeding).mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
6. life-threatening.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]	
7. 3 and 4 and 5 and 6.	
8. limit 7 to yr="2010 -Current"	

Flujograma del proceso de selección de estudios



**Pregunta 4: ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?**

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlace	Resultados
<b>Castaman, G. 2013</b>	Revisión Narrativa	Desordenes hemorrágicos congénitos	NA	NA	NA	NA
<b>Foschi, NM. 2010</b>	Transversal	9 Hemofílicos	NA	NA	Hemorragia intracraneal	NA
<b>Gringeri A. 2011</b>	Serie de casos	11 hemofílicos con inhibidores	Terapia combinada secuencial (rFVIIa y CCPA)	NA	NA	Control de sangrado en 12-24h – Terapia secuencial discontinuada en 1-15 días
<b>Zanon, E 2010</b>	Serie de casos	35 Hemofilia A y B	NA	NA	Hemorragia intracraneal	NA

**Pregunta 5. ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que NO conlleven a riesgo vital inmediato?**

### **Criterios de Elegibilidad de los Estudios**

---

**Tipo de Estudios:** ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

### **Tipo de Participantes**

- Inclusión  
Pacientes de cualquier edad con hemofilia y hemorragia sin riesgo vital

### **Tipo de Intervenciones**

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rFVIIa

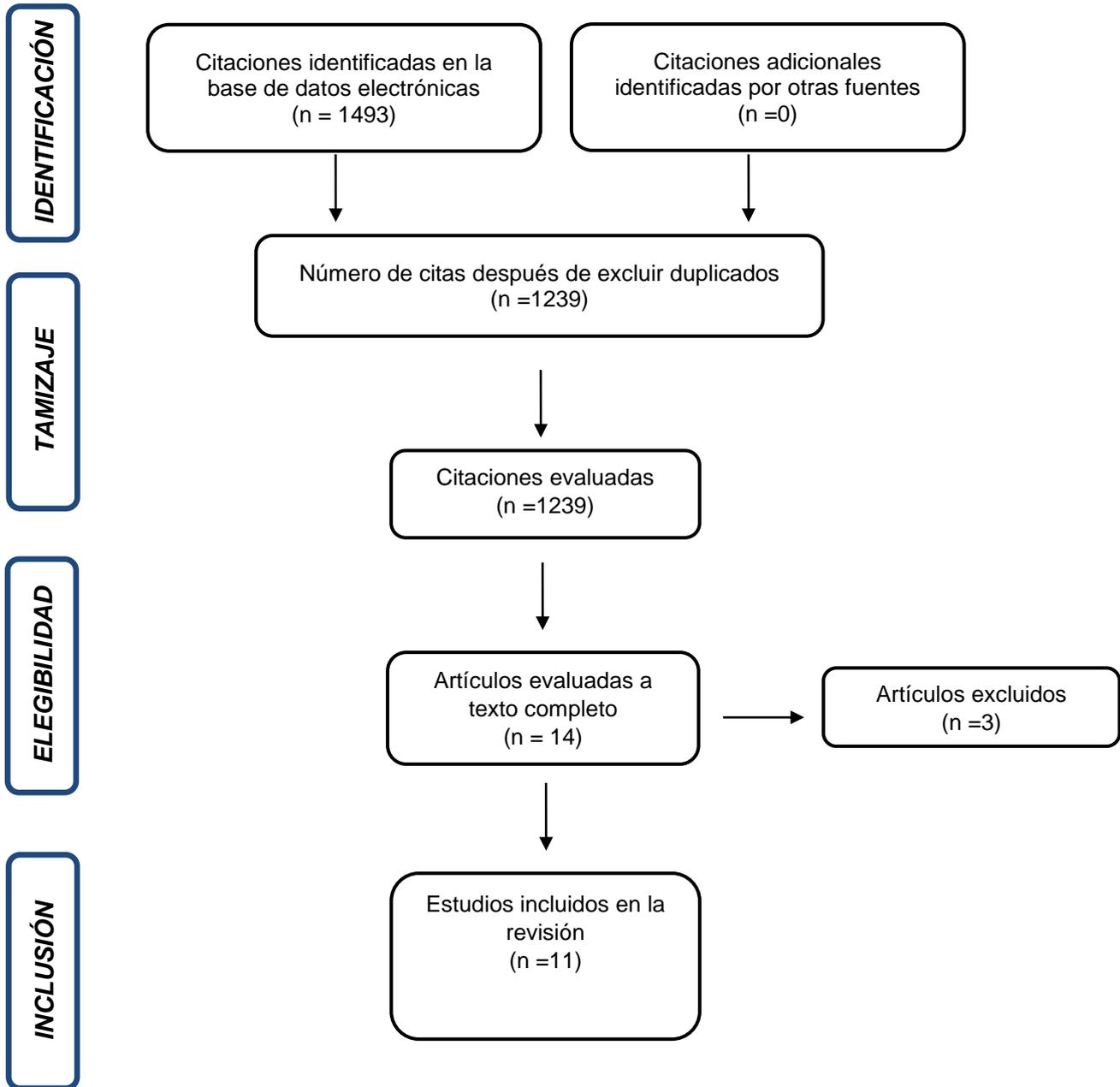
### **Tipo de desenlaces**

- Desenlaces Críticos  
Mortalidad  
Hemorragia grave
  - Desenlaces Importantes  
Reacciones adversas
-

**Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.**

<b>Base de datos</b>	<b>Términos de búsqueda</b>
MEDLINE/EMBASE	1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336)
	Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947)
	Embase <1974 to 2016 January 18> (9640)
	3. 1 or 2
	4. articular.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	5. joint.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	6. 4 or 5
	7. bleeding.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	8. hemorrhage.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	9. 7 or 8
	10. 6 and 9
11. life threatening.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]	
12. (3 and 10) not 11	
13. limit 12 to yr="2010 -Current"	

Flujograma del proceso de selección de estudios



**Pregunta 5: ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que NO conlleven a riesgo vital inmediato?**

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Berntorp 2012</b>	Revisión Sistemática	Hemofilia A (27 estudios y 7 revisiones) y B (4 estudios), con y sin inhibidores	Diferentes estrategias de tratamiento	NA	Sangrados articulares, sangrados mayores, mortalidad, costo efectividad	En la mayoría de casos, la evidencia científica es insuficiente para contestar las preguntas de la revisión.
<b>Beyer 2010</b>	Revisión narrativa	Atletas con sangrados musculares; impacto potencial en personas con hemofilia.	NA	NA	Sangrados musculares	NA
<b>De Paula 2010</b>	RCT, poster	Hemofílicos con inhibidores y sangrados articulares agudos. Número no especificado de pacientes estudiados.	rFVIIa NN1731 20-80ug/kg	rFVIIa 1 a 3 dosis 90ug/kg	Eventos adversos, control de sangrado	Menor porcentaje eventos adversos y eventos adversos serios con NN1731. 98% de sangrados articulares fueron controlados con NN1731, y % similares a la literatura con rFVIIa.
<b>Hermans 2011</b>	Revisión narrativa	Hemofílicos con sangrado articular agudo	NA	NA	NA	NA
<b>Laguna 2012</b>	Serie de casos	3 adultos y 4 niños hemofílicos con inhibidores y sangrado articular o de tejidos blandos agudo	rFVIIa dosis única 270 ug/kg	NA	Control de sangrado, eventos adversos	La dosis única de rFVIIa paro el sangrado en los 7 pacientes sin eventos adversos.
<b>Lobet 2014</b>	Revisión narrativa	Hemofílicos con sangrados articulares agudos o	NA	NA	NA	NA

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
		subagudos, y hematomas musculares				
<b>Perez 2010</b>	Estudio transversal, resumen	Hemofílicos con 20 sangrados articulares agudos	FVIII, FIX	NA	NA	NA
<b>Shapiro 2010</b>	Estudio transversal, resumen	Hemofílicos con inhibidores y sangrados articulares agudos. Número no especificado de pacientes estudiados.	rFVIIa	NA	Dosis usadas de rFVIIa	La mediana de la dosis inicial fue 168 ug/kg (rango 61 a 289).
<b>Simpson 2012</b>	Revisión narrativa	Hemofílicos con sangrados articulares	NA	NA	NA	NA
<b>Sorensen 2012</b>	Revisión narrativa	Hemofílicos severos con inhibidores y hematomas musculares	NA	NA	NA	NA
<b>Zulfikar 2012</b>	Serie de casos	37 pacientes con hemofilia A con inhibidores y sangrado agudo articular o de tejidos blandos o cirugía	CCPA (FEIBA) 50 UI/kg cada 12h	NA	Control de sangrado	Duración media de sangrado fue 2 días. La dosis media acumulada fue 225 UI/kg.

**Pregunta 6. ¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?**

### **Criterios de Elegibilidad de los Estudios**

---

**Tipo de Estudios:** ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

### **Tipo de Participantes**

- Inclusión  
Pacientes de cualquier edad con hemofilia

### **Tipo de Intervenciones**

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rVIIa

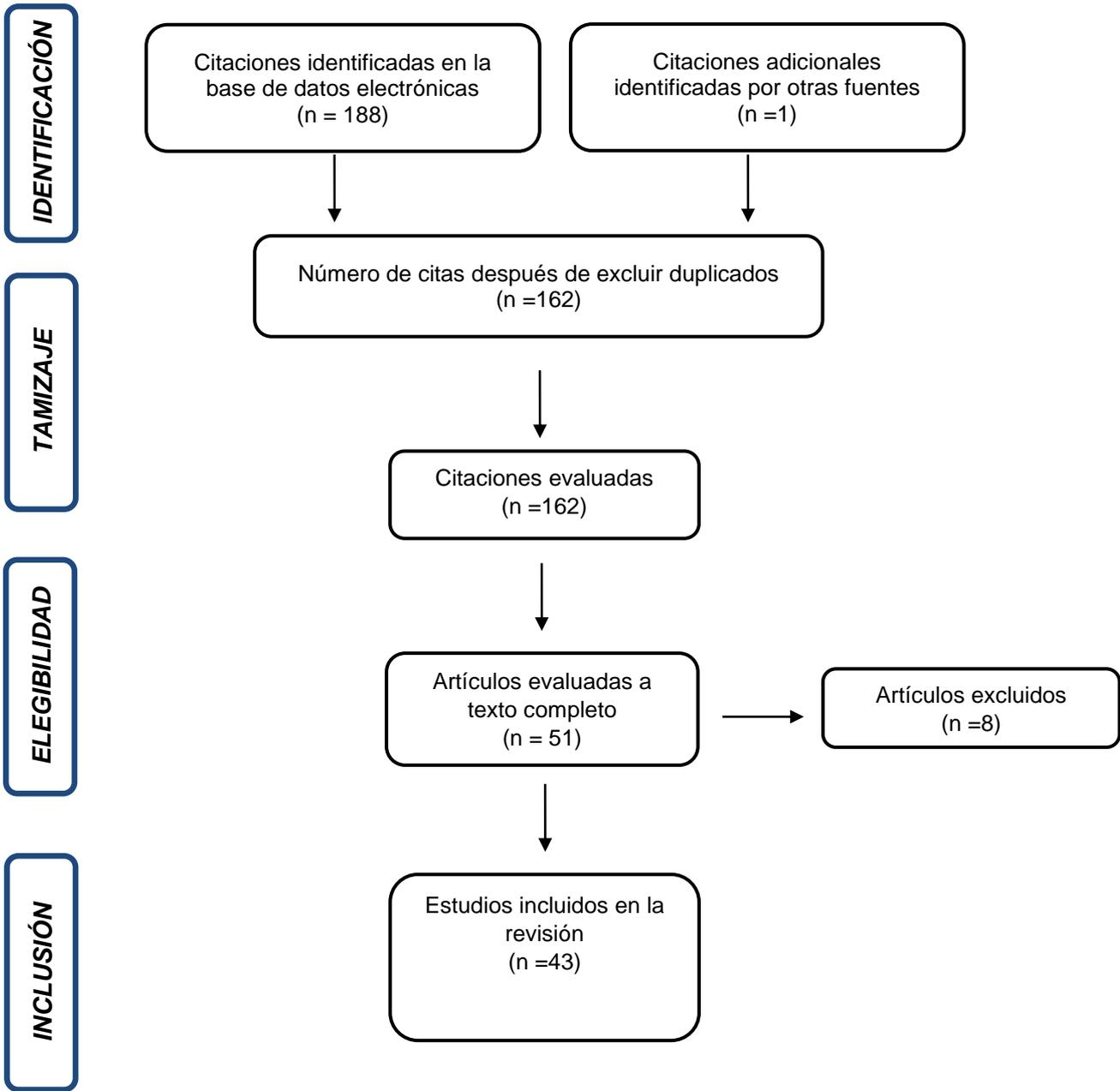
### **Tipo de desenlaces**

- Desenlaces Críticos  
Daño articular crónico  
Hemartrosis
  - Desenlaces Importantes  
Reacciones adversas
-

**Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.**

<b>Base de datos</b>	<b>Términos de búsqueda</b>
	<p>1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]</p> <p>2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]</p> <p>Ovid MEDLINE(R) In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations &lt;January 18, 2016&gt; (336)</p> <p>Ovid MEDLINE(R) &lt;1946 to January Week 1 2016&gt; (5947)</p> <p>Embase &lt;1974 to 2016 January 18&gt; (9640)</p>
MEDLINE/EMBASE	<p>3. 1 or 2</p> <p>4. prophylaxis.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]</p> <p>5. (articular damage or joint damage).mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]</p> <p>6. 3 and 4 and 5</p> <p>7. limit 6 to yr="2010 -Current"</p>

Flujograma del proceso de selección de estudios



**Pregunta 6: ¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?**

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/pacientes	Intervención/exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Carcao M 2014</b>	Serie de casos	25 Hemofílicos B previamente tratados	Nonacog beta pegol (rFIX)	NA	Mediana de numero de sangrados	Mediana de numero de sangrados se redujo de 2 (0-9) a 1 (0-6.5)
<b>Ettinghausen C 2010</b>	Serie de casos	7 hemofílicos A con inhibidores	FEIBA	NA	Incidencia anual de sangrado	Seguimiento promedio 6.9 años, incidencia anual de sangrado 1.5 (0.7-3)
<b>Ewing N 2010</b>	Serie de casos	16 hemofílicos A pediátricos con inhibidores	FEIBA	NA	Media de sangrado articular	Disminución de media de sangrado articular disminuyó de 4 (0-48) a 1 (0-7) al primer año
<b>Hilliard P 2013</b>	Serie de casos	56 hemofílicos A severos	rFVIII (tailored prophylaxis)	NA	Score CHAQ	5 años sin cambios en score CHAQ
<b>Leissinger CA 2012</b>	Serie de casos	17 hemofílicos A con inhibidores	aPCC (FEIBA)	NA	Rango de movimiento	ROM (rango de movimiento) 100% se estabilizó o mejoró en respondedores vs 42.9% en no respondedores
<b>Lucia JF 2011</b>	Serie de casos	2400 hemofílicos A o B	FVIII	Profilaxis vs a demanda	Daño articular	Daño articular 79.4% vs 66.1% (p=0.002)
<b>Mancuso ME 2015</b>	RCT, resumen	Hemofílicos A severos. 29/sem= 18 39/sem= 44	BAY 81-8973 (rFVIII)	29/sem vs 39/sem	Porcentaje anualizado de sangrado (ABR)	ABR 1 vs 2
<b>Negrier C 2015</b>	Serie de casos	5 Hemofílicos B previamente tratados y que se realizan cirugías ortopédicas	rIX-FP	NA	Respuesta hemostática	Respuesta hemostática buena o excelente en los 5 pacientes.

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Powell J 2013</b>	Serie de casos	123 hemofílicos B	rFIXFc	Semanal vs individualizado vs episódico	Porcentaje anualizado de sangrado (ABR)	ABR 3.0 vs. 1.4 vs 17.7
<b>Urasinski T 2014</b>	Serie de casos	23 hemofílicos B menores de 12 a	BAX326, Rixubis (rFIX)	NA	Sangrado, porcentaje anualizado de sangrado (ABR)	3 meses (53d profilaxis) seguimiento 7.52 meses (7.23+8.28). 9 pacientes sin sangrado, 20 pacientes sin sangrado espontáneo, 26 sangrados en 14 pacientes ABR 2 (0-4.2)
<b>Young G 2014</b>	Serie de casos	71 hemofílicos B previamente tratados	Nonacog beta pegol (rFIX)	A demanda vs 1v/sem	Porcentaje anualizado de sangrado (ABR)	67 recibieron profilaxis, un tercio cambió de grupo. ABR 1.1 (0-2.2)
<b>Rodgers R 2015</b>	Serie de casos	1009 niños 826 hemofilia A, 183 hemofilia B	NA	NA	% de pacientes en profilaxis	Severos A 86% en profilaxis B 76% en profilaxis
<b>Sharma V 2011</b>	Cohorte retrospectiva	41 hemofilia A, 5 hemofilia B, mayoría severo.	NA	NA	Sangrado, uso de factor de reemplazo	NA
<b>Sosothikul D 2015</b>	Serie de casos	15 hemofílicos A	FVIII	Profilaxis vs a demanda	Episodio de sangrado, Calidad de vida	1 vs 6 episodios de sangrado, 3 vs 8.5 d de falta al colegio ( $p < 0.001$ ), calidad de vida (HRQoL) 85.7 vs 72.9 ( $p < 0.002$ )
<b>Boer R 2010</b>	Costo efectividad	Hemofilia	FVIII	protocolo	NA	NA
<b>Gringeri A 2011</b>	Costo efectividad	45 hemofílicos	FVIII	Profilaxis vs episódico	ICER	ESPRIT – ICER 7537 euros

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/pacientes	Intervención/exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Kip M 2014</b>	Costo efectividad	Hemofilia	NA	Profilaxis vs a demanda	NA	90% probabilidad de ser costo efectivo a 0 euros (¿?), 50% con cambio a OD a los 18a a € 80 mil
<b>Knight C 2010</b>	Costo efectividad	Hemofilia con inhibidores	Factor VIIa y pd-aPCC	NA	NA	Puede ser costo-efectivo
<b>Ordoñez-Molina JE 2014</b>	Costo efectividad	Hemofilia B	rFIX profilaxis	A demanda	Costos	US\$1056 para sangrado, US\$12512 para hemartrosis/artropatía
<b>Ordoñez-Molina JE 2014</b>	Costo efectividad	Hemofilia A	rFVIII profilaxis	A demanda	Costos	ahorro en 10 años: US\$ 870,778 (2013)
<b>Colombo GL 2011</b>	Costo utilidad	Hemofilia A	FVIII (ReFacto)	A demanda	ICER	ICER € 40,236 (profilaxis primaria) € 40,229 (profilaxis secundaria)
<b>Tagliaferri A 2015</b>	Costo utilidad	Hemofilia A	rFVIII (Kogenate)	A demanda	Costo/QALY	profilaxis secundaria: € 51,202/QALY (€ 45,432/QALY con costos indirectos)
<b>Chuansumrit A 2010</b>	Revisión narrativa	Hemofilia con inhibidores	rFVII)	NA	NA	NA
<b>Oldenburg J 2015</b>	Revisión narrativa	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
<b>Rosbach HC 2010</b>	Revisión narrativa	Hemofilia A severa	NA	NA	NA	NA

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Santoro C 2013</b>	Revisión narrativa	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
<b>Schoppman A 2011</b>	Revisión narrativa	Hemofilia B	FEIBA	NA	NA	NA
<b>Schwarz R 2015</b>	Revisión narrativa	Hemofilia	NA	NA	NA	NA
<b>Takedani H 2015</b>	Revisión narrativa	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
<b>Teitel JM 2013</b>	Revisión narrativa	Hemofilia A o B con inhibidores	NA	NA	NA	NA
<b>Valentino LA 2014</b>	Revisión narrativa	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
<b>Wyndiga J 2014</b>	Revisión narrativa	Hemofilia B	BAX326	NA	NA	NA
<b>Horbe-Blindt A 2013</b>	Serie de casos	Hemofilia A o B; número de participantes no especificado.	Tiempo de inicio de profilaxis	NA	Sangrado por año.	>1, 1-4 y >5 a (0,25 – 2,22 – 1,85 sangrados por año)
<b>Riva S 2012</b>	Farmacoeconomía	Hemofilia A con inhibidores	FEIBA (AICC, rFVII, FVIII)	NA	ICER	ICER Profilaxis vs a demanda \$35688

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/pacientes	Intervención/exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Antunes S 2013</b>	RCT, resumen	Hemofilia A con inhibidores - 17 profilaxis 19 a demanda	FEIBA	A demanda vs profilaxis	Proporción anualizada de sangrados (ABR)	ABR 28.7 vs 7.9 (72.5% de reducción) p=0.003
<b>Collins PW 2014</b>	RCT	Hemofilia B 28 (10UI) 26 (40 UI) 13 (a demanda)	Nonacog beta pegol	Profilaxis vs a demanda	Proporción anualizada de sangrados (ABR)	ABR 2.93 – 1.04 vs 15.58 (a demanda)
<b>Gringeri A 2011</b>	RCT	Hemofilia A 21 (profilaxis) 19 (a demanda)	rFVIII	Profilaxis vs a demanda	Hemartrosis	Hemartrosis 0.2 vs 0.52 eventos/paciente/mes (p<0.02)
<b>Pocoski J 2014</b>	Correlación (análisis secundario de SPINART)	84 hemofílicos A severos	Daño articular	NA	Calidad de vida	Correlación de calidad de vida con daño articular
<b>Tehrani S 2012</b>	RCT (comparador retrospectivo), poster	Hemofilia A: 19 profilaxis 7 a demanda	pdFVIII	Profilaxis vs a demanda	Hemartrosis	4.1 vs 6.2 hemartrosis/persona/año
<b>Verma SP 2013</b>	RCT, poster	Niños con hemofilia A severa: 10 profilaxis 11 a demanda	FVIII	Profilaxis vs episódico	Hemartrosis	0.17 vs 0.09 eventos/paciente/mes – 0.58 vs 0.5 hemartrosis promedio/paciente/mes p< 0.05
<b>Berntorp E 2012</b>	Revisión sistemática	Hemofilia A y B	NA	NA	NA	Evidencia insuficiente entre derivados de plasma y recombinantes, también para profilaxis vs a demanda, también para inhibidores.

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Zhou ZY 2011	Revisión sistemática	Hemofilia con inhibidores	CCPA	rFVIIa	Cese de sangrado articular	No evidencia concluyente de aPCC vs rFVIIa

**Pregunta 7. ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos?**

**Criterios de Elegibilidad de los Estudios**

---

**Tipo de Estudios:** ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

**Tipo de Participantes**

- Inclusión  
Pacientes de cualquier edad con hemofilia

**Tipo de Intervenciones**

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rVIIa

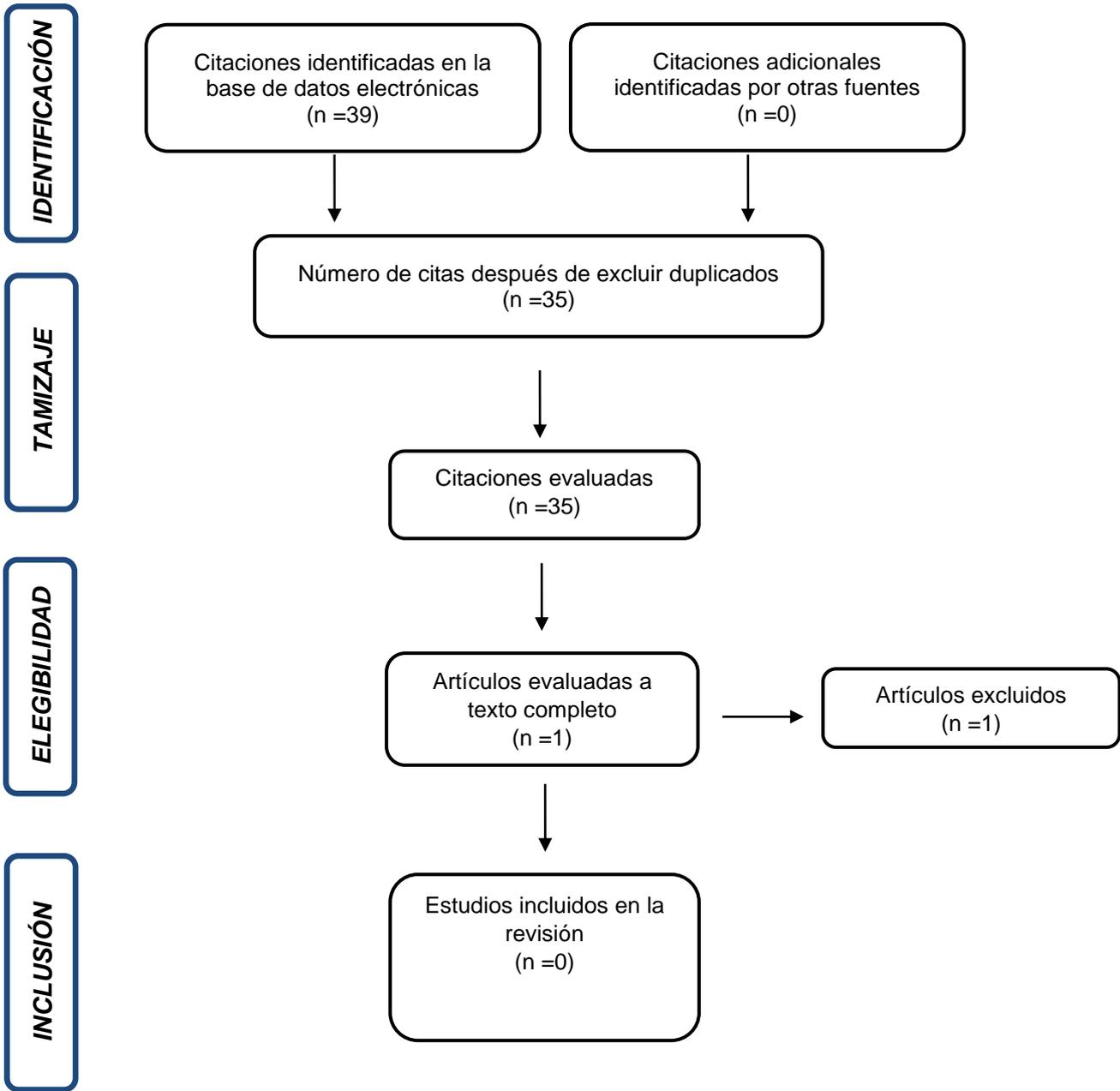
**Tipo de desenlaces**

- Desenlaces Críticos  
Daño articular crónico  
Hemartrosis
  - Desenlaces Importantes  
Reacciones adversas
-

**Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.**

<b>Base de datos</b>	<b>Términos de búsqueda</b>
MEDLINE/EMBASE	1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336)
	Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947)
	Embase <1974 to 2016 January 18> (9640)
	3. 1 or 2
	4. prophylaxis.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
	5. treatment.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
6. timing.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]	
7. 3 and 4 and 5 and 6	
8. limit 7 to yr="2010 -Current"	

Flujograma del proceso de selección de estudios



**Pregunta 7. ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos?**

Ningún estudio fue escogido.

**Pregunta 8. ¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y menor?**

### **Criterios de Elegibilidad de los Estudios**

---

**Tipo de Estudios:** ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

### **Tipo de Participantes**

- Inclusión  
Pacientes de cualquier edad con hemofilia sometidos a cirugía mayor y menor

### **Tipo de Intervenciones**

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rVIIa

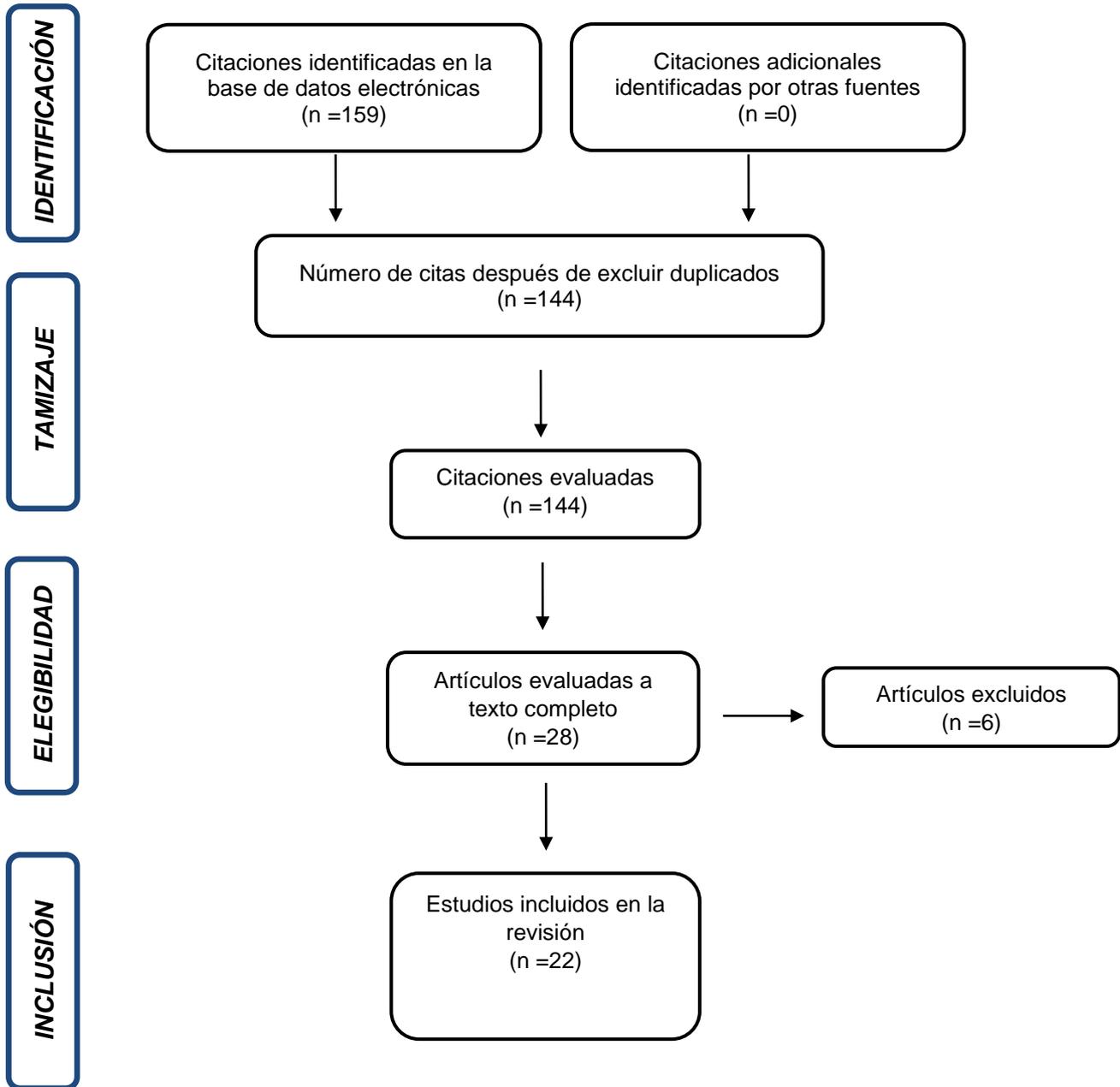
### **Tipo de desenlaces**

- Desenlaces Críticos  
Mortalidad  
Hemorragia grave
  - Desenlaces Importantes  
Reacciones adversas
-

**Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.**

<b>Base de datos</b>	<b>Términos de búsqueda</b>
	<p>1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]</p> <p>2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]</p> <p>Ovid MEDLINE(R) In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations &lt;January 18, 2016&gt; (336)</p> <p>Ovid MEDLINE(R) &lt;1946 to January Week 1 2016&gt; (5947)</p> <p>Embase &lt;1974 to 2016 January 18&gt; (9640)</p>
MEDLINE/EMBASE	<p>3. 1 or 2</p> <p>4. treatment.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]</p> <p>5. (major surgery or dental treatment).mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]</p> <p>6. 3 and 5 and 6</p> <p>7. limit 6 to yr="2010 -Current"</p>

Flujograma del proceso de selección de estudios



**Pregunta 8: ¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y menor?**

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	No de estudios incluidos	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Balkan C 2010</b>	Serie de casos	53 cirugías en 30 pacientes hemofílicos con inhibidores (11 cirugías mayores)	rFVIIa - aPCC	NA	Necesidad de transfusión	Sin necesidad de transfusión: 94% rFVIIa 100% aPCC
<b>Boadas A 2011</b>	Serie de casos	12 pacientes hemofilia A con inhibidores y cirugía electiva	rFVIIa	NA	Hemostasis postoperatoria	Hemostasis postoperatoria en 89% de cirugías.
<b>Djambas C 2015</b>	Serie de casos	13 pacientes con hemofilia en cirugía mayor	rVIII	NA	NA	NA
<b>Gringeri A 2011</b>	Serie de casos	11 pacientes con hemofilia e inhibidores – 5 cirugías mayores (un niño)	FEIBA (APCC) – rFVIIa – terapia secuencial combinada	NA	Control de sangrado	Control de sangrado en 12-24h
<b>Klamroth R 2014</b>	Serie de casos	Hemofilia A y B severas 9: hemofilia A (A-LONG) 13 hemofilia B (B-LONG)	rFVIII Fc - rFIX Fc	NA	Requerimiento de transfusión	3 casos fueron tratados, no requirieron transfusiones
<b>Mahlangu J 2015</b>	Serie de casos	Hemofilia A. ASPIRE (seguimiento de A-LONG) – 13 cirugías mayores – 31 cirugías menores	rFVIII Fc	NA	Requerimiento de medicamento.	1 cirugía mayor requirió más de una dosis, 2 tuvieron sangrado, 3 menores no requirieron medicación, 2 recibieron 2 dosis y 26 1 dosis
<b>Negrier C 2015</b>	Serie de casos	5 cirugías mayores en hemofilia B	rIX-FP	NA	Hemostasis intraoperatoria	1 dosis mantuvo hemostasis durante cirugía

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	No de estudios incluidos	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Oldenburg J 2015</b>	Serie de casos (LEOPOLD I y II)	Hemofilia A severa: 13 cirugías mayores	BAY 81-8973 (rFVIII)	NA	Control hemostático	Buen control hemostático, no eventos adversos
<b>Polyanskaya T 2012</b>	Serie de casos	23 hemofilia A con inhibidores (16 cirugía mayor)	rFVIIa	NA	Hemostasia	Todos alcanzaron hemostasia buena.
<b>Powell JS 2014</b>	Serie de casos	23 cirugías mayores en hemofilia A y B severas	rFVIIIc, rFIXc	NA	Consumo de medicamento, pérdida de sangre pre y postoperatoria	Presentan 3 casos
<b>Powell JS 2015</b>	Serie de casos	Hemofilia B, B-LONG 14 cirugías mayores	rFIXc	NA	Respuesta hemostática	Respuesta hemostática excelente o buena en 100%
<b>Rangarajan S 2011</b>	Serie de casos	Hemofilia A con inhibidores, 26 cirugías (5 con inhibidores)	FEIBA	NA	Respuesta hemostática perioperatoria	Respuesta hemostática perioperatoria excelente o buena 78%
<b>Santagostino E 2015</b>	Serie de casos	Hemofilia A: 13 cirugía mayor, 21 menor	turoctocog	NA	Respuesta hemostática	Respuesta hemostática excelente o buena en 100%
<b>Serban M 2013</b>	Serie de casos	83 hemofilia A 13 hemofilia B	NA	NA	NA	Descriptivo
<b>Stefanska E 2013</b>	Serie de casos	15 pacientes con hemofilia A severa con cirugía mayor	Factane (FVIII filtrado)	NA	Respuesta hemostática	Hemostasis excelente o buena en todos, un paciente tuvo sangrado

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	No de estudios incluidos	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
<b>Van Veen J 2013</b>	Serie de casos	4 pacientes hemofilia A severa con inhibidores, 6 cirugías mayores y 2 menores	FVIIa/aPCC(FEIBA) híbrido	NA	Sangrado no quirúrgico	Sangrado no quirúrgico en 4 de las 8 cirugías. Resultado global de cirugía bueno en 100%
<b>Zulfikar B 2013</b>	Serie de casos	22 cirugías en 37 pacientes con Hemofilia A e inhibidores	FEIBA	NA	Respuesta hemostática	86% efectiva (92% efectiva en sangrado no quirúrgico)
<b>Windyga J 2010</b>	Serie de casos	25 cirugía mayor hemofilia A	Moroctocog (Xyntha, BDDrFVIII)	NA	Respuesta hemostática	Respuesta hemostática en 100% excelente o buena.
<b>Hewson ID 2011</b>	Revisión narrativa	Procedimientos dentales	NA	NA	NA	NA
<b>Santagostino E 2015</b>	Revisión narrativa	Hemofilia con inhibidores	FVII	NA	NA	NA
<b>Shastry SP 2014</b>	Revisión narrativa	Procedimientos dentales	NA	NA	NA	NA
<b>Coppola 2014</b>	Revisión sistemática	Hemofilia A o B con o sin inhibidores, cirugías mayores, cirugías menores, procedimientos dentales	Alta dosis rFVIIa; ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico (antifibrinolíticos)	Baja dosis rFVIIa; placebo	Pérdida de sangre, respuesta hemostática	2 RCTs de procedimientos dentales: Reducción de sangrado y requerimiento de tratamiento de reemplazo postoperatorio en aquellos con antifibrinolíticos. 2 RCTs de cirugías mayores y menores: altas dosis de rFVIIa

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	No de estudios incluidos	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
						tienen mejor eficacia hemostática que bajas dosis. La infusión en bolo vs continua no mostro diferencias en eficacia hemostática.

VII. Anexo 7: Detalles de selección de estudios en actualización de búsqueda GPC hemofilia

Pregunta N°1

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Comentario
Anaclerico, B.		2013	Acquired Haemophilia A: A rare disease in the elderly. How to diagnose, how to treat it. Report of a clinical case and discussion of diagnostic and therapeutic aspects					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Bansal, Deepak		2013	Approach to a child with bleeding in the emergency room	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No	Figura 1 útil
Bolton-Maggs, P. H. B.		2012	Difficulties and pitfalls in the laboratory diagnosis of bleeding disorders	Texto completo	Revisión narrativa			Excluir. No es acerca de hemofilia
Bolton-Maggs, P. H. B.		2012	Difficulties and pitfalls in the laboratory diagnosis of bleeding disorders					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Borhany, M.		2012	Guidelines on the laboratory diagnosis of congenital bleeding disorders in Pakistan	Texto completo	Guía con recomendaciones	Ambos	Si	Búsqueda hasta 2009
Borhany, Munira		2012	Guidelines on the laboratory diagnosis of congenital bleeding disorders in Pakistan					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Bowyer, A. E.		2013	Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A	Texto completo	Trasversal	A	No	Enfoque en pruebas FVIII:C assays para hemofilia A leve

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Comentario</b>
Bowyer, A. E.		2013	Specific and global coagulation assays in the diagnosis of mild haemophilia A					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Bowyer, Annette E.		2013	Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Carcao, M.		2012	The diagnosis and management of congenital hemophilia	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No	También incluye información de Tratamiento
Carcao, Manuel D.		2012	The diagnosis and management of congenital hemophilia					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Chitlur, M.		2011	International survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of hemophilia A					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Cruz, M.		2012	The laboratory diagnosis situation of hemophilia in Latin America: RED LAPI analysis (Red Latino Americana de Profilaxis e Inmunotolerancia)	Poster	Trasversal	Ambos	No	Situación del diagnóstico en Latinoamérica
Favaloro, Emmanuel J.		2013	Problems and solutions in laboratory testing for hemophilia	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No	Puntos respecto a mal diagnóstico
Fijnvandraat, Karin		2012	Diagnosis and management of haemophilia	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No	Concisa. Varias preguntas de la guía peruana incluidas en texto.
Franchini, M.		2011	Acquired hemophilia: Update on diagnosis and treatment					Se excluyó luego de la discusión entre pares

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Comentario</b>
Hemostasis and Thrombosis Group, Hematology Society Chinese Medical Association		2011	[Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of hemophilia]	NA	Carta al editor			Excluir.
Huth-Kuehne, A.		2010	International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia A	Texto completo	Revisión narrativa			Excluir. Hemofilia adquirida.
Karaman, K.		2015	Diagnostic evaluation of our patients with hemophilia A: 17-year experience	Texto completo	Serie de casos	A	Si	Experiencia de un solo centro
Khanum, Fatima		2013	Diagnosis of haemophilia in Pakistan: current picture	Texto completo	Carta al editor			Excluir. No hay datos.
Kitchen, S.		2010	New developments in laboratory diagnosis and monitoring	Texto completo	Revisión narrativa	A	No	Prueba de generación de trombina.
Kitchen, S.		2013	Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: Results of an international survey	NA	Resumen: encuesta a 30 científicos			Excluir.
Kitchen, S.		2015	Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment	Texto completo	Trasversal	Ambos	No	Actitudes y prácticas en 7 laboratorios
Klamroth, R.		2014	Acquired bleeding disorders - Diagnostic approach					Se excluyó luego de la discusión entre pares

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Comentario</b>
	Mansouritorghabeh, H.	2015	Clinical and laboratory approaches to hemophilia A	Texto completo	Revisión narrativa	A	No	Información útil en ensayos de laboratorio
Mercanti, C.		2013	Diagnosis and management of acquired haemophilia A (AHA) patients: Experience of a single center					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Mumford, A. D.		2014	Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: A United Kingdom haemophilia centre doctors' organization guideline on behalf of the British committee for standards in haematology					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Ramya, V.		2015	Is F VIII-inhibitor screen sensitive?					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Sayyadeh, A.		2012	How to deal with diagnosis					Se excluyó luego de la discusión entre pares

**Número inicial**

**16**

**Número final luego de revisión de texto completo**

**11**

Pregunta N°2

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Comentario
Antovic, J. P.		2013	Present and future trends in haemophilia diagnostics	Abstract	Revisión narrativa	A	No	Excluír. Editorial
	Blanchette, V.	2012	Definitions in hemophilia-project group of the factor VIII/IX subcommittee of the international society on thrombosis and haemostasis (ISTH)	NA				
Blanchette, V.		2014	Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH	Texto completo	ETS	Ambos	Si	Buenas definiciones
	Blanchette, Víctor S.	2015	Definitions in Hemophilia: Resolved and Unresolved Issues	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	Si	Similar a artículo 2014
Borhany, M.		2012	Guidelines on the laboratory diagnosis of congenital bleeding disorders in Pakistan	Texto completo	Guía	Ambos	Si	
	Den Uijl, I. E.	2011	Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand?	Texto completo	Cohorte	A	No	
	Pavlova, A.	2013	Defining severity of hemophilia: More than factor levels	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	Si	Mutaciones y fenotipo

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Comentario
Trossaert, M.		2014	Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII					Se excluyó luego de la discusión entre pares

Número inicial 6

Número final luego de revisión de texto completo 5

Pregunta N°3

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Comentario
Blanchette, V. S.		2015	Definitions in Hemophilia: Resolved and Unresolved Issues					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Blobel, C. P.		2015	Blood-Induced Arthropathy in Hemophilia: Mechanisms and Heterogeneity	Texto completo	Revisión narrativa			Excluir. Fisiopatología
	Ceponis, A.	2012	Rapid, high resolution joint ultrasound reveals frequent discrepancies in the clinical management of painful joint and tissue events in symptomatic adults with hemophilia	Resumen de conferencia	Trasversal			Excluir. 15 episodios de dolor, solo descriptivo.
	Ceponis, A.	2013	Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients	Texto completo	Trasversal	Ambos	No	40 episodios of dolor con las discrepancias resaltadas.
Di Minno, M. N. D.		2013	Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of "healthy" joints in young subjects with severe haemophilia A	Texto completo	Trasversal	Ambos	No	RNM de articulaciones "saludables"
Erlemann, R.		1999	Radiographic diagnosis of hemophilic osteoarthropathy					Se excluyó luego de la discusión entre pares

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Comentario
Foppen, W.		2015	Prognostic value of mri synovial changes in haemophilia patients: Preliminary results	Resumen de conferencia	Cohorte retrospectiva	Ambos	No	Cambios sinoviales en RNM basal se asocian a cambios en rayos X a los 2.5 años de seguimiento.
Forrai, J.		1976	Radiology of haemophilic arthropathies					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Funk, M. B.		2002	Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy	Texto completo	Trasversal	Ambos	No	Score RNM para artropatía hemofílica
Hermann, G.		1992	Hemophilia: Evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No	Descripción corta de artropatía hemofílica con 3 técnicas de imágenes
Hong, W.		2014	Joint outcome evaluation by magnetic resonance imaging: Results at the 3-year evaluation in the SPINART study					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Jansen, N. W. D.		2008	Understanding haemophilic arthropathy: An exploration of current open issues	Texto completo	Revisión narrativa			Excluir. Fisiopatología
Keshava, S. N.		2015	Imaging Evaluation of Hemophilia: Musculoskeletal Approach	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No	Pros y contras de cada técnica

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Comentario
	Kidder, W.	2015	Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy	Texto completo	Trasversal	Ambos	No	Doppler alta resolución tipo poder para dolor articular agudo y crónico.
Kilcoyne, Ray F.		2003	Radiological evaluation of hemophilic arthropathy					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Lambert, T.		2014	Joint disease, the hallmark of haemophilia: What issues and challenges remain despite the development of effective therapies?	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	Si	Da ventaja a ecografía y habla de temas no resueltos.
Lin, Q.		2006	Comparison of radiography and magnetic resonance imaging in detecting arthropathies in patients with hemophilia	Texto completo	Trasversal	Ambos	No	En Chino. Comparo RNM y rayos X en 14 pacientes
Mauser-Bunschoten, E. P.		2008	New images in haemophilia					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Melchiorre, D.		2009	Ultrasound detects haemarthrosis of joint effusion in haemophilia	Resumen de conferencia	Trasversal			Excluir. Igual que Melchiorre 2013
Melchiorre, D.		2011	Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy:	Texto completo	Trasversal	Ambos	No	Utilidad de la ecografía

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Comentario
			a proposal of a score					
Melchiorre, D.		2013	Haemophilic artropathy: From sonographic scoring to histopathological modifications	Resumen de conferencia	Trasversal			Excluir. Histopatología.
Melchiorre, D.		2013	Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: The utility of a score	Resumen de conferencia	Trasversal	Ambos	No	Score de ecografía. Rodillas, codos y tobillos.
Melchiorre, D.		2014	The role of ultrasonography in the early diagnosis of arthropathy in a not target joint of haemophiliacs	Resumen de conferencia	Trasversal	Ambos	No	Ecografía de la cadera
	Oldenburg, J.	2012	A Diagnostic, Cross-Sectional Evaluation of Joint Status Using Magnetic Resonance Imaging in Patients with Severe Hemophilia A Treated with Prophylaxis versus On-Demand Therapy					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Olivieri, M.		2009	Magnetic resonance imaging (MRI) identifies earliest joint damage in clinically asymptomatic patients with hemophilia A, hemophilia B and von Willebrand disease	Resumen de conferencia	Trasversal	Ambos	No	RNM de articulaciones "saludables"

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Comentario
			despite prophylaxis					
P. Mauser-Bunschoten E		2014	Differentiating arthropathic pain from pain related to acute bleeding; Hematologist perspective	Resumen de conferencia	Revisión narrativa			Excluir.
Perez-Alenda, S.	Perez-Alenda, S.	2012	Ultrasonography protocol for diagnosis and control of acute hemarthrosis in hemophilic patients	Poster	Trasversal			Excluir. Solo un centro, sin control..
Ramsay, B. J.		2014	Coping with the transition from 'pain is a bleed' in childhood to 'is this arthritis?' in adulthood	Resumen de conferencia	Revisión narrativa			Excluir. Cuidado de enfermería.
Seuser, A.		2014	Early orthopaedic challenges in haemophilia patients and therapeutic approach					Se excluyó luego de la discusión entre pares
Timmer, M. A.		2015	Differentiating between signs of intra-articular joint bleeding and chronic arthropathy in haemophilia: A narrative review of the literature	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No	Revisión concisa.
Timmer, M. A.		2015	How do patients and professionals differentiate between intra-articular joint bleed and acute flare-ups of	Resumen de conferencia	Trasversal			Excluir. Reserva cualitativa con foco en fisioterapia.

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Comentario
			arthropathy in patients with haemophilia?					
Timmer, M. A.		2015	How do patients and professionals differentiate between intra-articular joint bleed and acute flare-ups of arthropathy in patients with haemophilia?					Se excluyó luego de la discusión entre pares

Numero inicial **23**  
 Número final luego de revisión de texto completo **14**

Pregunta N°4

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Tipo de Cirugía	Comentario
Castaman, G.		2013	Hemorrhagic emergencies in inherited bleeding disorders	Resumen	Revisión narrativa	Ambos	Si				
Coppola, A.		2014	The management of emergency bleeding in acquired coagulation disorders								Se excluyó luego de la discusión entre pares
	De Simone, N.	2013	Diagnosis and management of common acquired bleeding disorders								Se excluyó luego de la discusión entre pares
	Foschi, N. M.	2010	Intracranial hemorrhages in hemophilic patients: Two years observational period at Brigadeiro Hospital Sao Paulo, Brazil (2008-2009)	Resumen	Trasversal	Ambos	Si				9 hemorragias intracraneales
	Gringeri, A.	2011	Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors	Texto completo	Serie de casos	Ambos	Si	FVIII + FEIBA	Ningui	Mayor	11 episodios de sangrado en presencia de inhibidores
Sokolowska, B.		2011	Acquired hemophilia and life-threatening bleeding - Difficult problem that affects not only males but also females								Se excluyó luego de la discusión entre pares
Zanon, E.	Zanon, E.	2010	Intracranial haemorrhage (ICH) in haemophilia A and B: An Italian retrospective survey	Resumen	Serie de casos	Ambos	No	No			35 hemorragias intracraneales

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comparaciones</b>	<b>Tipo de Cirugía</b>	<b>Comentario</b>
Zeitler, H.		2010	The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia - an update of a single-centre experience with 67 patients								Se excluyó luego de la discusión entre pares

**Número inicial** **4**

**Número final luego de revisión de texto completo** **4**

Pregunta N°5

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comentario
	Belhani, M. F.	2013	Home treatment of haemarthrosis with activated recombinant factor VII (RFVIIA) in haemophilia A and B patients with inhibitors: A prospective observational study	Resumen de conferencia	Cohorte				Excluir. Sin resultados.
Berntorp, E.		2012	Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment	Texto completo	Revisión sistemática	Ambos	Si	No específico	Sangrados agudos con inhibidores. Conclusiones generales
Beyer, R.		2010	Muscle bleeds in professional athletes--diagnosis, classification, treatment and potential impact in patients with haemophilia	Texto completo	Revisión narrativa				Sangrados musculares
	De Paula, E.	2010	Safety and preliminary efficacy of recombinant activated FVII analog (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital hemophilia patients with inhibitors	Poster	RCT	Ambos	Si	rFVIIa NN1731	Tratamiento de sangrados articulares con inhibidores
	Hermans, C.	2011	Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations	Texto completo	Revisión narrativa	A	No	No específico	Tratamiento de hermatrosis aguda
Laguna, Pawel		2012	Single higher dose of recombinant activated factor VII in the treatment of hemorrhages in patients with hemophilia complicated by inhibitors	Texto completo	Serie de casos	Ambos	Si	rFVIIa	Resultados de Tratamiento de hemorragias articulares y tejidos blandos en un único centro.

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comentario
	Lobet, S.	2014	Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No	No específico	Diagnóstico y Tratamiento de sangrados articulares y musculares.
Ma, A. D.		2012	Use of recombinant factor viia (rfviia) for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: Final analysis from the hemostasis and thrombosis research society (htrs) registry ah study						Se excluyó luego de la discusión entre pares
Manners, Prudence J.		2015	Joint Aspiration for Acute Hemarthrosis in Children Receiving Factor VIII Prophylaxis for Severe Hemophilia: 11-year Safety Data	Texto completo	Serie de casos				Excluir. Evalúa la aspiración articular en sangrados articulares.
Perez, R.		2010	Arthrocentesis in acute hemarthrosis in hemophilia without inhibitor	Resumen de conferencia	Trasversal	Ambos	No	No específico	Arthrocentesis es segura.
Saulyte Trakymiene, S.		2014	On-demand treatment in persons with severe haemophilia						Se excluyó luego de la discusión entre pares
Seita, I.		2013	Treatment of acute bleeding episodes in acquired haemophilia with recombinant activated factor VII (rFVIIa): Analysis from 10-year Japanese postmarketing surveillance	Resumen de conferencia	Cohorte				Excluir. Hemofilia adquirida.
Shapiro, A. D.		2010	A comparison of physician-prescribed and patient/ caregiver reported dosing of recombinant factor VII (RFVIIA): Home treatment of acute bleeds in the dosing observational study in hemophilia (DOSE)	Resumen de conferencia	Trasversal	Ambos	Si	rFVIIa	Tratamiento en casa de sangrados en pacientes con inhibidores.

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comentario</b>
Simpson, M. L.	Simpson, M. L.	2012	Management of joint bleeding in hemophilia	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No	No específico	Manejo de hemartrosis aguda
Sorensen, B.		2012	Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	Si	No específico	Hematomas con y sin inhibidores
Zanon, E.		2012	Treatment of bleeding episodes in acquired hemophilia a: A standardized protocol with FEIBA						Se excluyó luego de la discusión entre pares
	Zulfikar, B.	2012	Efficacy of FEIBA for acute bleeding and surgical haemostasis in haemophilia A patients with inhibitors: a multicentre registry in Turkey	Texto completo	Serie de casos	A	Si	FEIBA	Resultados de Tratamiento de hemofilia con inhibidores con hemorragias articulares y tejidos blandos

**Número inicial** **14**  
**Número final luego de revisión de texto completo** **11**

Pregunta N°6

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Comentario
	Antunes, S.	2013	A prospective, open-label, randomized, parallel study with AICC to evaluate the efficacy and safety of prophylactic vs. on-demand treatment in hemophilia A or B subjects with inhibitors	Resumen de conferencia	RCT	Ambos	Si	FEIBA	Profilaxis vs a demanda	
	Berntorp, E.	2012	Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment	Texto completo	Revisión sistemática	Ambos	Si			Parte de una ETS sueca
	Boer, R.	2010	US cost effectiveness analysis of primary prophylaxis versus on-demand treatment in hemophilia: Design and rationale of a comprehensive model	Resumen de conferencia	Costo-efectividad	A	No	rFVIII	Profilaxis vs a demanda	
Carcao, M.		2015	Optimising musculoskeletal care for patients with haemophilia							Se excluyó luego de la discusión entre pares

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Comentario
	Carcao, M.	2014	Safety, efficacy and pharmacokinetics of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated pediatric hemophilia B patients	Texto completo	Serie de Casos	B	No	Nonacog		
	Chowdary, P.	2013	A new treatment concept for haemophilia: Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single i.v. and s.c. Doses of a monoclonal anti-TFPI antibody in healthy males and haemophilia subjects	Resumen de conferencia	RCT phase 1					Excluir, no comparación
	Chuansumrit, Ampaiwan	2010	Critical appraisal of the role of recombinant activated factor VII in the treatment of hemophilia patients with inhibitors	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	Si	rFVIIa		
	Collins, P. W.	2014	Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: A multinational randomized phase 3 trial	Texto completo	RCT	B	No	Nonacog	Una vez a la semana vs a demanda	PARADIGM 2
	Colombo, G. L.	2011	Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A	Texto completo	Costo-utilidad	A	No		Profilaxis primaria vs secundaria	

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comparaciones</b>	<b>Comentario</b>
	Ducore, J. M.	2014	Alprolix (recombinant Factor IX Fc fusion protein): Extended half-life product for the prophylaxis and treatment of hemophilia B	NA	NA					
	Ettingshausen, C.	2010	Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series	Texto completo	Serie de Casos	A	Si	CCPa		
	Ewing, N.	2015	Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors	Texto completo	Serie de Casos	A	Si	CCPa		
	Goerisch, S.	2013	Clinical development program for bay 94-9027, a long acting pegylated b-domain-deleted recombinant factor VIII for patients with hemophilia A	Protocolo						Excluir
Gringeri, A.		2011	A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study)	Texto completo	RCT	A	No	rFVIII	Profilaxis vs episódica	Estudio ESPRIT
	Gringeri, A.	2011	Direct costs of children with haemophilia A undergoing prophylaxis or episodic treatment: Results from the ESPRIT study	Resumen de conferencia	Costo-efectividad	A	No			Estudio ESPRIT

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Comentario
Hilliard, P.		2013	Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study	Texto completo	Serie de Casos	A	No	rFVIII		
Horbe-Blindt, A.		2013	Joint status in hemophilic children and young adults (Hemophilia A and B) depending on the time of beginning the prophylactic treatment and considering pharma-economical aspects	Resumen de conferencia	Farmacoeconomía	Ambos				Tiempo de inicio de Tratamiento
	Kenet, G.	2013	Future perspectives of hemophilia care: Turoctocogalfa-a 3rd generation FVIII replacement therapy and other options for improved quality of life of patients with hemophilia	Resumen de conferencia	Revisión narrativa					Excluir, solo comentario
	Kip, M.	2014	Cost effectiveness analysis evaluating factor VIII as primary prophylaxis treatment for patients with severe haemophilia a in the Netherlands	Resumen de conferencia	Costo-efectividad	A		Profilaxis vs a demanda		
	Knight, C.	2010	An economic model to evaluate the cost-effectiveness of prophylaxis regimens on haemophilia patients with inhibitors	Resumen de conferencia	Costo-efectividad		Si	Profilaxis vs a demanda		

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comparaciones</b>	<b>Comentario</b>
Leissinger, C. A.		2012	Joint disease and the potential for improved joint health in inhibitor patients who have a good response to APCC prophylaxis: Data from the profeiba study	Resumen de conferencia	Serie de Casos	A	Si	CCPa		
Lucia, J. F.		2011	Prophylaxis therapy in haemophilia A: current situation in Spain	Texto completo	Serie de Casos	A	No	Profilaxis primaria vs secundaria		
	Mahlangu, J.	2013	Long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion (rFVIII Fc) for perioperative management of subjects with haemophilia A in the phase 3 A-LONG study	NA	NA					
	Mancuso, M. E.	2015	BAY 81-8973 prophylaxis efficacy in patients with severe hemophilia A: Analyses of annualized bleeding rate outcomes in the LEOPOLD I trial	Resumen de conferencia	Serie de Casos	A	No	BAY 81-8973		
	Negrier, C.	2015	Recombinant long-acting glycopegylated factor IX (nonacog beta pegol) in hemophilia B: Assessment of target joints in the multinational randomized phase 3 clinical trial	Resumen de conferencia	Serie de Casos	B	No	riX-FP	5 cirugías ortopédicas mayores	

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comparaciones</b>	<b>Comentario</b>
(Niemann)	Oldenburg, J.	2015	Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand	Texto completo	Trasversal	A	No	MRI		Se excluyó luego de la discusión entre pares
	Oldenburg, J.	2015	Optimal treatment strategies for hemophilia: Achievements and limitations of current prophylactic regimens	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	No			
	Ordonez Molina, J. E.	2014	Cost-effectiveness analysis of prophylaxis vs on-demand supply of factor IX in patients diagnosed with moderate hemophilia B in Colombia	Resumen de conferencia	Costo-efectividad	B				
	Ordonez Molina, J. E.	2014	Economic evaluation of prophylactic treatment vs on demand for moderate hemophilia a in Colombia	Resumen de conferencia	Costo-efectividad	A				
	Petrini, P.	2015	Individualizing prophylaxis in hemophilia: A review	NA	NA					
	Pocoski, J.	2014	Associations between joint damage and quality of life among patients with severe hemophilia a in the 3-year spinart trial	Resumen de conferencia	RCT	A	No	Profilaxis vs a demanda		

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comparaciones</b>	<b>Comentario</b>
	Powell, J.	2013	Safety, efficacy, and improved pharmacokinetics (PK) demonstrated in a phase 3 clinical trial of extended half-life recombinant FC fusion factor IX (B-LONG)	Resumen de conferencia	Serie de Casos	B	No	B-LONG		
	Ragni, M. V.	2011	Rationale for a randomized controlled trial comparing two prophylaxis regimens in adults with severe hemophilia A: The Hemophilia Adult Prophylaxis Trial	Texto completo	Protocolo					Excluir
	Riva, S.	2012	Direct costs of children with haemophilia A undergoing prophylaxis or episodic treatment: Results from the esprit study	Resumen de conferencia	Farmacoeconomía	A	No	AICC		Costo-efectividad
	Rodgers, R.	2015	Prophylaxis in children with severe and moderate haemophilia: A survey of UK practice	Poster	Cohorte	A				
Rossbach, H. C.	Rossbach, H. C.	2010	Review of antihemophilic factor injection for the routine prophylaxis of bleeding episodes and risk of joint damage in severe hemophilia A	Resumen de conferencia	Revisión narrativa	A				

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comparaciones</b>	<b>Comentario</b>
Santagostino, E.	Santagostino, E.	2010	European initiative to prevent joint damage in haemophilia children with inhibitors (ENJOIH)-a prospective study	Resumen de conferencia	Protocolo					Excluír
Santoro, C.	Santoro, C.	2013	Tailored versus standard dose prophylaxis in children with hemophilia A	Texto completo	Revisión narrativa	A				
	Schoppmann, A.	2011	Review of the literature of FEIBA administration in patients with hemophilia B and inhibitors	Texto completo	Revisión narrativa	B	Si	FEIBA		CCPa hemofílicos B con inhibidores
Schwarz, Rudolf	Schwarz, Rudolf	2015	Various regimens for prophylactic treatment of patients with haemophilia	Texto completo	Revisión narrativa	A	No	Canadian vs USA		
Sharma, V.	Sharma, V.	2011	Secondary prophylaxis versus on-demand treatment in adult hemophilia patients - Increased factor use without increased benefit?	Resumen de conferencia	Cohorte	Ambos	No		Profilaxis v a demanda	
Sosothikul, D.	Sosothikul, D.	2015	Comparison of prophylaxis and episodic treatment in children with moderate to severe hemophilia A	Resumen de conferencia	Cohorte	A	No		Profilaxis vs episódica	
	Tagliaferri, A.	2015	Cost-utility analysis of antihemophilic factor rFVIII-FS for secondary prophylaxis vs on-demand therapy in severe haemophilia a in Italy	Resumen de conferencia	Costo-utalidad	A	No	rFVIII	Profilaxis secundaria	

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comparaciones</b>	<b>Comentario</b>
	Takedani, H.	2015	Turoctocog alfa: An evidence-based review of its potential in the treatment of hemophilia A	Texto completo	Revisión narrativa	A	No	Turoctocog		
Tehrani Tarighat, S.		2012	Tailored primary prophylaxis with dose-escalation in Iranian hemophilia A	Poster	RCT	A	No		Profilaxis vs a demanda	
	Teitel, J. M.	2013	Current status and future prospects for the prophylactic management of hemophilia patients with inhibitor antibodies	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	Si			Profilaxis con inhibidores
	Urasinski, T.	2014	Recombinant factor IX (BAX326) in pediatric PTPs with hemophilia B: A prospective clinical trial	Texto completo	Serie de Casos	B	No	BAX326		
Valentino, L. A.		2014	Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A	Texto completo	Revisión narrativa	A	No			
Verma, S. P.		2013	Low dose factor VIII prophylaxis in children with severe hemophilia	Poster	RCT	A	No		Profilaxis vs episódica	RCT pequeño (n=11)
	Von MacKensen, S.	2011	Quality of life of children with hemophilia A undergoing prophylaxis or episodic treatment: Results from the ESPRIT study							Se excluyó luego de la discusión entre pares

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Comentario
	Windyga, J.	2014	BAX326 (RIXUBIS): A novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B	Texto completo	Revisión narrativa	B	No	BAX326		
	Young, G.	2014	Safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously-treated patients with hemophilia B: Results from an extension trial	Resumen de conferencia	Serie de Casos	B	No	Nonacog		
Zawilska, K.		2013	Prophylaxis of bleedings in acquired haemophilia resistant to inhibitor eradication							Se excluyó luego de la discusión entre pares
	Zhou, Z. Y.	2011	A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of bypassing agents in hemophilia patients with inhibitors	Texto completo	Revisión sistemática	Ambos	No	CCPa	rFVIIa	

**Número inicial** **51**

**Número final luego de revisión de texto completo** **43**

Pregunta N°7

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Comentario
Acharya, S. S.		2008	Hemophilic joint disease - current perspective and potential future strategies			Se excluyó luego de la discusión entre pares
	Collins, P. W.	2012	Personalized prophylaxis	Texto completo	Revisión narrativa	Más apropiado para profilaxis.
	Kruse-Jarres, R.	2013	Inhibitors: our greatest challenge. Can we minimize the incidence?			Se excluyó luego de la discusión entre pares
	Rendo, P.	2012	Evaluation of two secondary prophylaxis regimens of recombinant factor ix(r-ix) in moderately severe to severe( fix <2%) hemophilia b patients			Se excluyó luego de la discusión entre pares
	Wu, R.	2012	Long-term low-dose secondary prophylaxis for severe and moderate hemophilia in children with arthropathy: A single-centre prospective study in China			Se excluyó luego de la discusión entre pares

Número inicial

1

Número final luego de revisión de texto completo

0

Pregunta N°8

Evaluador 1	Evaluador 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Tipo de Cirugía	Comentario
Dudeja, P. G.		2014	Endodontic management of a haemophilic patient - A clinical perspective	Texto completo	Reporte de caso						Excluir. Un caso
Balkan, C.	Balkan, C.	2010	Surgery in patients with haemophilia and high responding inhibitors: Izmir experience	Texto completo	Serie de casos	A	Si	rFVIIa/FEIBA		Mayor/menor	
	Boadas, A.	2011	Elective surgery in patients with congenital coagulopathies and inhibitors: Experience of the National Haemophilia Centre of Venezuela	Texto completo	Serie de casos	A	Si	rFVIIa/FEIBA		Mayor/menor	Clasificación de cirugías en Latinoamérica
Burgos, M. J.		2010	Study of the oral-dental health in a group of hemophiliac children	Resumen de conferencia	Serie de casos						Excluir. No Tratamiento
	Djambas Khayat, C.	2015	Efficacy and safety of rVIII-singlechain in surgical prophylaxis	Resumen de conferencia	Serie de casos	A	No	rVIII single chain		Mayor	rVIII-SingleChain cirugía mayor
	Gringeri, A.	2011	Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children	Texto completo	Serie de casos	Ambos	Si	FVIII + FEIBA		Mayor	

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Tipo de Cirugía	Comentario
			with haemophilia and inhibitors								
Klamroth, R.		2014	Maintenance of haemostasis in subjects undergoing major surgery in the phase 3 ALONG and B-LONG studies of recombinant factor VIII and factor IX FC fusion proteins	Resumen de conferencia	Serie de casos	Ambos	No	rFVIII/rFIX		Mayor	Estudios A-LONG y B-LONG; cirugías mayores
Livnat, T.		2012	Recombinant factor VIIa treatment for asymptomatic factor VII deficient patients going through major surgery	Resumen de conferencia	Serie de casos						Excluir. No hemofilia
Mahlangu, J.	Mahlangu, J.	2015	Perioperative management of subjects with haemophilia a in the ASPIRE study with long-acting recombinant factor VIII FC fusion protein (rFVIIIc)	Resumen de conferencia	Serie de casos	A	No	rFVIII		Mayor	Estudio A-LONG

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comparaciones</b>	<b>Tipo de Cirugía</b>	<b>Comentario</b>
Negrier, C.	Negrier, C.	2015	Efficacy and safety of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (RIX-FP) in previously treated patients with hemophilia B undergoing a surgical procedure	Resumen de conferencia	Serie de casos	B	No	rFIX-FP		Mayor	
	Oldenburg, J.	2015	Safety and efficacy of bay 81-8973 for surgery in previously treated patients with severe haemophilia a: Results of the leopold clinical trial program	Resumen de conferencia	Serie de casos	A	No	rFVIII(BAY 81-8973)		Mayor/menor	Estudio LEOPOLD; cirugías mayores
Polyanskaya, T.	Polyanskaya, T.	2012	Experience of surgery in patients with hemophilia with inhibitors	Texto completo	Serie de casos	A	Si	rFVIIa		Mayor/menor	
	Powell, J. S.	2014	Maintenance of hemostasis in subjects undergoing major surgery in the phase 3 A-long and B-long studies of recombinant factor VIII and factor IX Fc fusion proteins	Resumen de conferencia	Serie de casos	Ambos	No	rFVIII, rFIX		Mayor	Estudios A-LONG and B-LONG; cirugías mayores

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Tipo de Cirugía	Comentario
Powell, Jerry S.	Powell, Jerry S.	2015	Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study	Texto completo	Serie de casos	B	No	rFIX		Mayor	Estudio B-LONG
	Rangarajan, S.	2011	Experience of four UK comprehensive care centres using FEIBA for surgeries in patients with inhibitors	Texto completo	Serie de casos	A	No	FEIBA		Mayor/menor	Incluye hemofilia adquirida
	Santagostino, E.	2015	Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight) during surgery in patients with haemophilia A: Results from the multinational guardian™ clinical trials	Texto completo	Serie de casos	A	No	rFVIII(turoctocog)		Mayor/menor	Reporte de 3 ensayos
Serban, M.		2013	Surgery in hemophilia-a real therapeutic challenge for a low-resource country	Resumen de conferencia	Serie de casos	Ambos	No			Mayor/menor	Cirugías mayores
	Stefanska, E.	2013	Efficacy and safety of two concentrations of factor VIII administered by continuous intravenous infusion in severe haemophilia A patients	Resumen de conferencia	Serie de casos	A	No	FVIII infusión continua		Mayor	

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Tipo de Cirugía	Comentario
			undergoing major surgery								
	Van Veen, J.	2013	Major surgery in severe haemophilia A with inhibitors using a recombinant factor VIIa/activated prothrombin complex concentrate hybrid regimen	Texto completo	Serie de casos	A	Si	rFVIIa/FEIBA		Mayor	
Zulfikar, B.		2013	Major surgery in haemophiliacs: Istanbul experience	Texto completo	Serie de casos	A	Si	FEIBA		Mayor/menor	
	Windyga, J.	2010	BDDrFVIII (Moroctocog alfa [AF-CC]) for surgical haemostasis in patients with haemophilia A: results of a pivotal study	Texto completo	Serie de casos	A	No	rFVIII(moroctocog)		Mayor	
Hewson, I. D.	Hewson, I. D.	2011	Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders	Texto completo	Consenso	Ambos	No	Tranexamic acid/SURGIC EL		Dental	

<b>Evaluador 1</b>	<b>Evaluador 2</b>	<b>Año</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diseño</b>	<b>Hemofilia A o B</b>	<b>Inhibidores Si o No</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Comparaciones</b>	<b>Tipo de Cirugía</b>	<b>Comentario</b>
Santagostino, E.	Santagostino, E.	2015	Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeds and for the prevention of surgery-related bleeding in congenital haemophilia with inhibitors	Texto completo	Revisión narrativa	Ambos	Si	rFVIIa		Mayor/menor	
Shastry, Shilpa Padar		2014	Hemophilia A: Dental considerations and management	Texto completo	Revisión narrativa	A	No			Dental	
	Li, S.	2013	Clinical implications of population pharmacokinetics of rFIXFc in routine prophylaxis, control of bleeding and perioperative management for haemophilia B patients	Resumen de conferencia	Farmacocinética						Excluir
Ma, A. D.	Ma, A. D.	2011	Recombinant factor VIIa (rFVIIa) is safe and effective when used to treat acute bleeding episodes and to prevent bleeding during surgery in patients with acquired hemophilia: Updated assessment from the hemostasis and thrombosis research society	Resumen de conferencia	Evaluación post marketing						Excluir; hemofilia adquirida

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Tipo de Cirugía	Comentario
			(HTRS)...								
Holme, P.	Holme, P.	2010	Variations in international practices for the peri-operative management of major surgery for persons with severe hemophilia	Resumen de conferencia	Cuestionario						Excluir. Cuestionario de prácticas clínicas.
Coppola, A.	Coppola, A.	2015	Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery (Review)	Texto completo	Revisión sistemática	Ambos	Si	Altas dosis rFVIIa; ácido tranexámico o ácido epsilon-aminocaproico	Bajas dosis fFVIIa; placebo	Mayor/menor/dental	Revisión Cochrane
	Coppola, A.	2014	Treatment for preventing bleeding in people with congenital bleeding disorders undergoing surgery: A systematic review of randomised controlled trials								

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Tipo de Cirugía	Comentario
Lacalle, L.		2015	Surgical management of elective surgery in patients with mild haemophilia from a single institution								
Manton, S.		2010	A retrospective audit of the dental health status and treatment needs of referred haematology patients attending a UK dental hospital								
Osborne, W.		2012	The dental wand: Is it cost effective for patients with bleeding disorders?								
Ozelo, M. C.		2012	Surgery in patients with hemophilia: Is thromboprophylaxis mandatory?								
	Powell, J.	2013	Long-lasting recombinant factor FIX Fc fusion (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study								
Rafique, S.		2013	Special care dentistry: Part 1. Dental Management of Patients with inherited bleeding disorders								

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Tipo de Cirugía	Comentario
Rao, U.		2013	Audit of bleeding complications & cost of dental treatment for children with hereditary bleeding disorders using a new treatment protocol								
Rayen, R.		2011	Dental management of hemophiliac child under general anesthesia								
	Reding, M.	2014	Safety and efficacy of prophylaxis and on-demand treatment with BAY 94-9027: Results of a phase 2/3 multicentre, partially randomized, openlabel trial								
	Saxena, K.	2013	Pharmacokinetics, efficacy, and safety of BAY 81- 8973, a full-length plasma-protein-free recombinant factor VIII product: Results from the LEOPOLD trial					-			
Yunus, N.		2012	Dental management of children with bleeding disorders: The Kuala Lumpur Hospital experience								

Evaluable 1	Evaluable 2	Año	Nombre del artículo	Tipo	Diseño	Hemofilia A o B	Inhibidores Si o No	Tipo de tratamiento	Comparaciones	Tipo de Cirugía	Comentario
Zaliuniene, R.		2014	Dental health and disease in patients with haemophilia - a case-control study								
Zaliuniene, R.		2014	Dental health and its determinants in Lithuanian hemophilia patients-a case control study								

**Número inicial** **28**

**Número final luego de revisión de texto completo** **22**

VIII. Anexo 8: ADAPTE Aceptabilidad y aplicabilidad Herramienta 15 de Guía Chile 2013

Crterios	Pregunta N°1	Pregunta N°2	Pregunta N°3	Pregunta N°4	Pregunta N°5	Pregunta N°6	Pregunta N°7	Pregunta N°8
	¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar hemofilia?	¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia, incluir severidad?	¿Cómo diagnosticar sangrado articular agudo en un paciente con artropatía crónica?	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que no conlleven a riesgo vital inmediato?	¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?	¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento profilactico en pacientes hemofílicos?	¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y tratamiento dental?
<b>En general, la recomendación es aceptable</b>								
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI	SI	NA	SI	SI	SI	SI	SI
El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Dudoso	SI	NA	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	SI	SI	NA	SI	SI	SI	SI	SI
<b>En general, la recomendación es aplicable</b>								

<b>Criterios</b>	<b>Pregunta N°1</b>	<b>Pregunta N°2</b>	<b>Pregunta N°3</b>	<b>Pregunta N°4</b>	<b>Pregunta N°5</b>	<b>Pregunta N°6</b>	<b>Pregunta N°7</b>	<b>Pregunta N°8</b>
	¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar hemofilia?	¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia, incluir severidad?	¿Cómo diagnosticar sangrado articular agudo en un paciente con artropatía crónica?	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que no conlleven a riesgo vital inmediato?	¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?	¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos?	¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y tratamiento dental?
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	SI	SI	NA	SI	SI	SI	SI	SI
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Dudoso	Dudoso	NA	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	SI	SI	NA	SI	SI	SI	SI	SI
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	Dudoso	Dudoso	NA	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso

IX. Anexo 9: Riesgo de sesgo RCTs y Revisiones sistemáticas GPC Hemofilia

**Riesgo de sesgo Cochrane de RCTs  
basado en artículo Higgins BMJ 2011**

Número de estudio	1	2
Apellido de primer autor	Collins	Gringeri
Año	2014	2011
Decisión en aleatorización	Riesgo incierto	Riesgo bajo
Descripción	No hay información	Números aleatorios computarizados
Decisión en ocultamiento de asignación	Riesgo incierto	Riesgo bajo
Descripción	No hay información	Números aleatorios computarizados
Decisión respecto a cegamiento de pacientes	Riesgo bajo	Riesgo alto
Descripción	Pacientes estuvieron cegados a tratamientos	No hubo cegamiento de pacientes
Decisión respecto a cegamiento de personal	Riesgo alto	Riesgo alto
Descripción	Investigadores no estuvieron cegados a tratamientos	No hubo cegamiento de personal
Decisión respecto a cegamiento de evaluadores de desenlaces	Riesgo incierto	Riesgo bajo
Descripción	No hay información de cegamiento de evaluadores	Los evaluadores de desenlaces estuvieron ciegos
Decisión datos de desenlaces incompletos	Riesgo bajo	Riesgo alto
Descripción	91% completo' el ensayo	82% completo' el ensayo
Decisión reporte selectivo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Descripción	Los desenlaces descritos fueron descritos en los métodos	Los desenlaces descritos fueron descritos en los métodos
Decisión de otros sesgos	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Descripción	No hay otros sesgos	No hay otros sesgos
Número de criterios "alto" de 8 en total	1	3
Número de criterios "bajo" de 8 en total	3	5
Número de criterios "incierto" de 8 en total	3	0
Comentarios	Alto riesgo de sesgo	Alto riesgo de sesgo

**Riesgo de sesgo en Revisiones sistemáticas de acuerdo a AMSTAR  
(Shea BJ, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the  
methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb  
15; 7:10)**

<b>Apellido autor</b>	<b>Berntorp</b>	<b>Zhou</b>	<b>Coppola</b>
<b>Año</b>	<b>2012</b>	<b>2012</b>	<b>2015</b>
<b>1. Se describe un diseño a priori</b>	Si	Si	Si
<b>2. La selección de estudios y extracción de datos fue duplicada</b>	No	Si	Si
<b>3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura</b>	Si	Si	Si
<b>4. Se utilizó el estado de publicación (i.e. literatura gris) como criterio de inclusión</b>	No	No	Si
<b>5. Se incluye una lista de estudios incluidos y excluidos</b>	No	Si	Si
<b>6. Se describen las características de los estudios incluidos</b>	No	Si	Si
<b>7. La calidad de los estudios incluidos se evaluó y documentó</b>	No	No	Si
<b>8. Fue la calidad de los estudios apropiadamente usada para formular conclusiones</b>	Si	No	Si
<b>9. Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios</b>	No	Si	Si
<b>10. Fue evaluada la probabilidad de sesgo de publicación</b>	No	Si	Si
<b>11. Se declararon los conflictos de interés</b>	Si	Si	Si