

IETSI
EsSalud

INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

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



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

ANEXOS

GPC N°43

Setiembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Martha Carolina Linares Barrantes

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Eric Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apoyala Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

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

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

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

Revisor Clínico

Dr. Saúl Mendoza Ordoñez

Médico cirujano especialista en hematología.

Miembro de la Sociedad Peruana de Hematología

Perú

Revisor Metodológico

Dr. Álvaro Taype Rondán

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

Revisor Externo

Miguel A. Escobar, M.D.

Profesor de Medicina Interna y Pediatría

Departamento de Hematología

University of Texas Health Science Center and McGovern Medical School

Gulf States hemophilia & Thrombophilia Center

Houston, Texas USA

Financiamiento

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

Citación

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

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

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

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

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

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

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

Detalles de la búsqueda:

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

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

Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

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

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

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

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

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

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

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

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

Abreviaturas:

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

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

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

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

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

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

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

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

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

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

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

Consideraciones de implementación:

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

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

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

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

Consideraciones de implementación:

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

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

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

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

Consideraciones de implementación:

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

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

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

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

Consideraciones de implementación:

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

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

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

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

Consideraciones de implementación:

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

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

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

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

Consideraciones de implementación:

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

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

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

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

Consideraciones de implementación:

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

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

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

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

Consideraciones de implementación:

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

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

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

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

Consideraciones de implementación:

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

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

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

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

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

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

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

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

Recomendación	Coloque el puntaje																
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de implementación	Tipo de recomendación	Total												
Pregunta 1. En pacientes con sospecha de hemofilia A o B, ¿cómo se confirma el déficit de los factores VIII o IX?																	
<p>(BPC) El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. Según el nivel del factor de coagulación se puede identificar la gravedad de la hemorragia:</p> <p>Tabla N° 1. Relación de la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gravedad</th> <th>Nivel de factor de coagulación</th> <th>Episodios hemorrágicos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Severo</td> <td><1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal</td> <td>Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.</td> </tr> <tr> <td>Moderado</td> <td>1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal</td> <td>Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.</td> </tr> <tr> <td>Leve</td> <td>5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5- <40% de lo normal</td> <td>Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.</td> </tr> </tbody> </table>						Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos	Severo	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.	Moderado	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.	Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5- <40% de lo normal	Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.
Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos															
Severo	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.															
Moderado	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.															
Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5- <40% de lo normal	Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.															
	5	4	3	2	14												
Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?																	
(R) En pacientes con hemofilia A o B con sospecha de inhibidores, sugerimos utilizar el ensayo Nijmegen Bethesda para confirmar el diagnóstico de presencia de inhibidores. Recomendación condicional a favor																	
	4	4	4	3	15												
Pregunta 3. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es la herramienta de elección para valorar la salud articular?																	
(BPC) En pacientes con hemofilia A o B, para evaluar la salud articular (estructura y función corporal), utilizar el puntaje de salud articular de la hemofilia (HJHS 2.1) en población pediátrica y adulta. (Ver HJHS 2.1; página 174; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).																	
	4	4	2	2	12												
(BPC) En pacientes con hemofilia A o B, para la evaluación imagenológica de la estructura articular, utilizar el puntaje radiológico de Pettersson. (Ver Puntaje radiológico de Pettersson; página 175; disponible en: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf).																	
	4	4	3	2	13												

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

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

Anexo N° 6: Prioridades de investigación

Prioridades de investigación:

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

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

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

A. Sugerencias para el dosaje de Factores VIII / IX

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

B. Sugerencias para el dosaje de inhibidores

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

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

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



EsSalud

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