

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

Introducción:

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

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

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

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

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

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

Búsqueda de RS:

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

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

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

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

Evidencia por cada desenlace:

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

- intensidad de señal alta similar a un fluido en las imágenes ponderadas en T2.
- **La prueba diagnóstica con ecografía** fue la prueba índice. Las imágenes se adquirieron utilizando un escáner IU22 y un transductor de matriz de fase lineal L12-5. La hipertrofia sinovial se definió como un grosor sinovial mayor de 2 mm en la ecografía en escala de grises.
 - **El desenlace** se definió como el área que posee un valor comprendido entre 0,5 y 1; donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminatoria diagnóstica.
- **Sensibilidad:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: de Ligocki 2017 (24).
 - Para este desenlace, la RS de Ligocki 2017 incluyó 01 EO (n=55) transversal retrospectivo. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B grave (actividad del factor VIII / IX de <1 UI/kg) o von Willebrand III, entre 5 a 17 años de edad, de Canadá y la India. Los pacientes incluidos fueron aquellos con disposición de exámenes sin sedación, y con antecedentes de al menos una hemorragia previa documentada en la rodilla o tobillo. Se excluyeron a los pacientes con comorbilidades que podrían causar hallazgos osteoarticulares, y de este modo confundir los hallazgos articulares.
 - **El escenario clínico** fue dentro del ámbito hospitalario.
 - **La prueba de diagnóstica con RMN**, fue el *gold standard*. Estas imágenes de adquirieron con una bobina de rodilla de ocho canales en una unidad de 1,5 T en centro 1, y una bobina de rodilla de alta resolución de 15 canales en una unidad de 1,5T.
 - **La prueba diagnóstica con ecografía** fue la prueba índice. Las imágenes se obtuvieron en escala de grises en posición supina y prona.
 - **El desenlace** se definió como la probabilidad de que un sujeto enfermo tenga un resultado positivo con la prueba diagnóstica.
 - **Especificidad:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: de Ligocki 2017 (24).
 - Para este desenlace, la RS de Ligocki 2017 incluyó 01 EO (n=55) transversal retrospectivo. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, gold standard y prueba índice**, fueron descritos en el desenlace de sensibilidad.
 - **El desenlace** se definió como la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo con la prueba diagnóstica.
 - **Correlación:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: de Ligocki 2017 (24).
 - Para este desenlace, la RS de Ligocki 2017 incluyó 03 EO (n=132) transversal retrospectiva. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B moderada o grave, o von Willebrand III, entre 4 a 82 años de edad, de los Estados Unidos, España.

- El **escenario clínico, gold standard y prueba índice**, fueron descritos en los desenlaces previos.
- El **desenlace** se definió como la medida de dependencia lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas, donde r igual a 1 significa que existe una correlación positiva perfecta, y r igual a 0 no existe correlación.

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

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

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

Presentación:

Pregunta 4. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es el estudio de imágenes de elección para la valoración de sangrado?	
Población:	Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con sospecha de sangrado articular.
Prueba diagnóstica	Ecografía
Gold standard/ Reference standard	<ul style="list-style-type: none"> Resonancia magnética nuclear
Propósito	Diagnóstico de sangrado articular
Consecuencias del resultado de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> Positivo: Evaluar posibilidad de continuar con tratamiento con CFC. Negativo: Evaluar la clínica del paciente, y descartar otra enfermedad
Escenario:	Segundo y tercer nivel de atención - EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Evaluación:

Exactitud de la prueba diagnóstica: ¿Qué tan exacta es la prueba diagnóstica?						
Juicio		Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy inexacto <input type="radio"/> Inexacto <input checked="" type="radio"/> Exacto <input type="radio"/> Muy exacto <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Prueba	N° de estudios	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	AUC
		Ecografía	01 EO	>92% (hipertrofia sinovial y hemosiderina) 70% (líquido en tobillos) 93% (líquido en rodillas) >85% (quistes subcondrales en tobillos)	Hemartrosis en tobillos 100% (IC95%: 86-100%), y rodillas 90% (IC95%: 56-100%). Quistes subcondrales en tobillos 100% (IC95%: 85-100%).	99% p<0,0001
La evidencia presentada resume la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para la prueba diagnóstica con ecografía. El GEG consideró que esta prueba de imágenes fue exacta para evaluar la sospecha del sangrado, permitiendo identificar hipertrofia sinovial y hemosiderina, hemartrosis, quistes subcondrales y líquidos en las articulaciones, esto teniendo como prueba de referencia la RMN.						
Certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?						
Juicio		Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios		Desenlaces	Certeza de la evidencia	Importancia		
		AUC	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICO	La certeza de la evidencia según GRADE para la prueba valorada fue muy baja, certeza que será adoptada para la recomendación.	
		Sensibilidad	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICO		
		Especificidad	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICO		
		Correlación	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANCIA		
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?						
Juicio		Evidencia			Consideraciones adicionales	

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí		El GEG consideró que probablemente se han evaluado todos los desenlaces que son importantes para los pacientes.
Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que los desenlaces evaluados, evidencian que la ecografía tiene un óptimo performance para detectar el sangrado articular. Por ello, se consideró que el balance favorece a la prueba índice.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input checked="" type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Precios según el tarifario institucional del INEN (25): Ecografía: S/. 50.00 Resonancia magnética: S/. 760.00	Según la evidencia presentada, que es una aproximación de los precios para cada estudio de imágenes dentro de nuestra institución, la ecografía resulta ser mucho más económica en comparación con la prueba de resonancia magnética nuclear, por ello el GEG consideró que con su uso se conseguirían ahorros extensos.
Inequidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input checked="" type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que el uso de la ecografía para detectar el sangrado articular generaría un incremento en la equidad, dado que existen mayor cantidad de ecógrafos, para realizar esta prueba diagnóstica, que un equipo de resonancia magnética nuclear.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Profesionales de la salud: El personal de salud estuvo de acuerdo con utilizar la ecografía como prueba diagnóstica del sangrado articular. Mencionaron que para mejorar la performance del estudio es necesario contar con el personal profesional debidamente capacitado y entrenado.

		<p>Pacientes: Los pacientes también aceptarían el uso de la ecografía como prueba diagnóstica para detectar el sangrado articular, especialmente en la población pediátrica.</p>
<p>Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG consideró que la prueba índice es factible, dado que, esta se encuentra en la mayoría de los centros nivel II y III dentro de nuestra institución, y está debidamente equipado. No obstante, el GEG recomienda realizar entrenamientos a los ecografistas para una mejor detección de estos eventos.</p>

Resumen de los juicios:

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

Recomendaciones y justificación:

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

descartar sangrado articular. Por ello, se decidió emitir una recomendación condicional.	Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

Puntos de BPC:

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

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