

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

Introducción

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

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

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

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

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

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

Búsqueda de RS:

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

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

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

				• Eventos adversos
--	--	--	--	--------------------

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

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

Evidencia por cada desenlace:

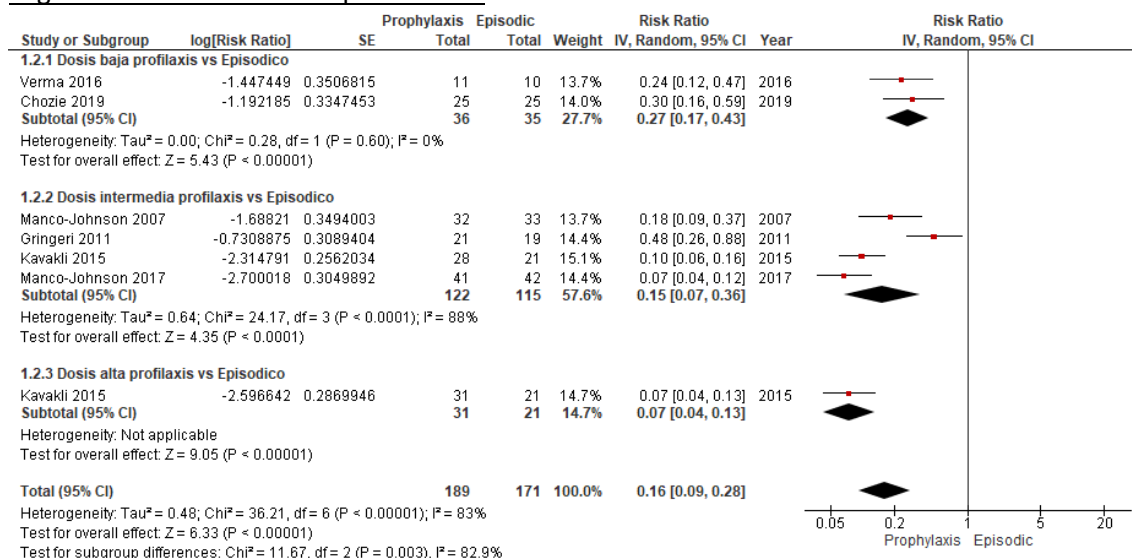
PICO 5.1: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

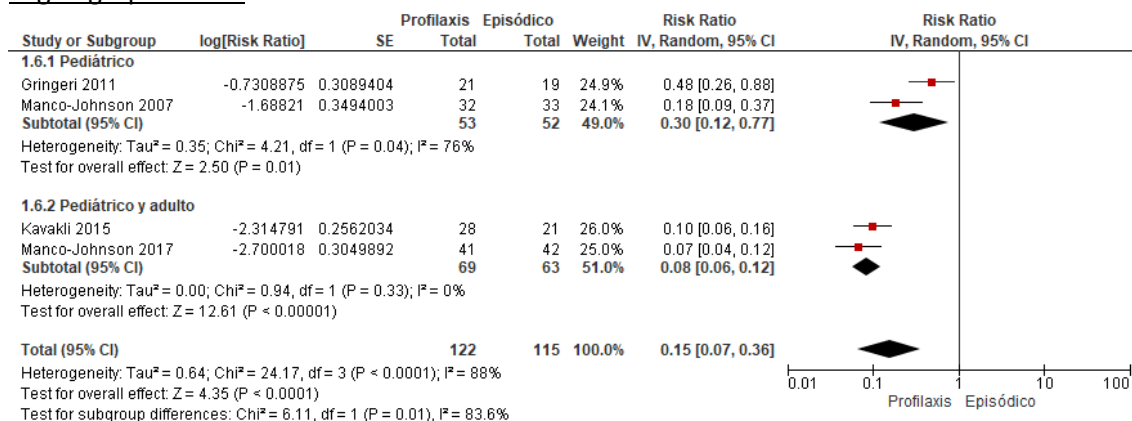
- Mortalidad
 - Ninguna RS evaluó este desenlace.
- Tasa anualizada de sangrado (TAS)
 - Para este desenlace se contó con una RS de Iorio 2011 (36).
 - Se decidió actualizar la RS de Iorio 2011 (que incluyó 2 ECA). Para ello, durante junio del 2021 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda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

- Para este desenlace se realizaron dos meta-análisis de los 6 ECA, por subgrupos de tipo de dosis del tratamiento profiláctico, y por grupo etario. Estos se muestran a continuación:

Según dosis de tratamiento profiláctico:



Según grupo etario:

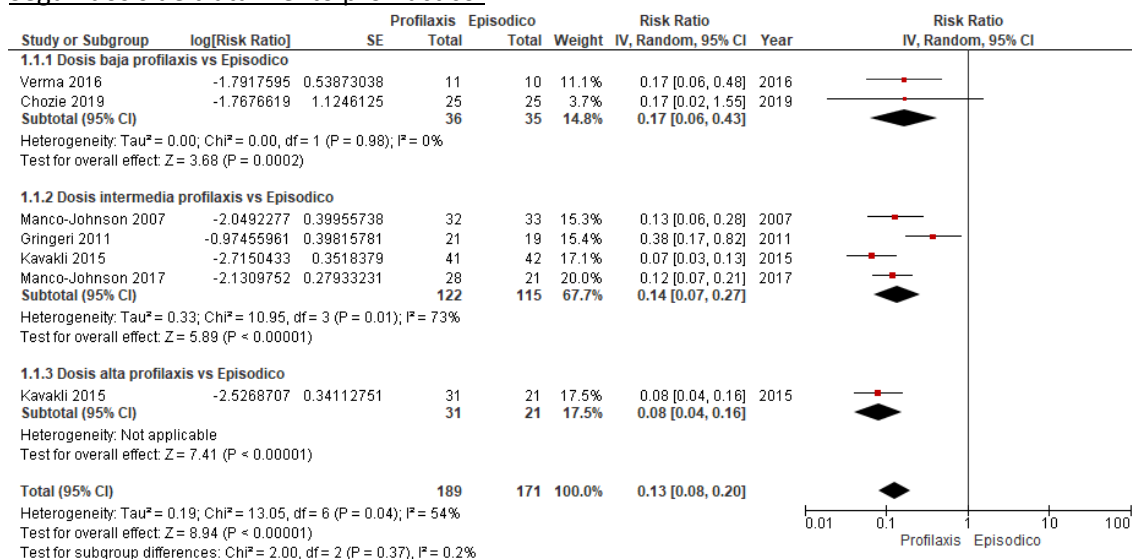


- Tasa anualizada de hemorragias articulares (TAHA)
 - Para este desenlace se contó con una RS de Iorio 2011 (36).
 - Se decidió actualizar la RS de Iorio 2011 (que incluyó 2 ECA). Para ello, durante junio del 2021 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontraron cuatro ECA: Verma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

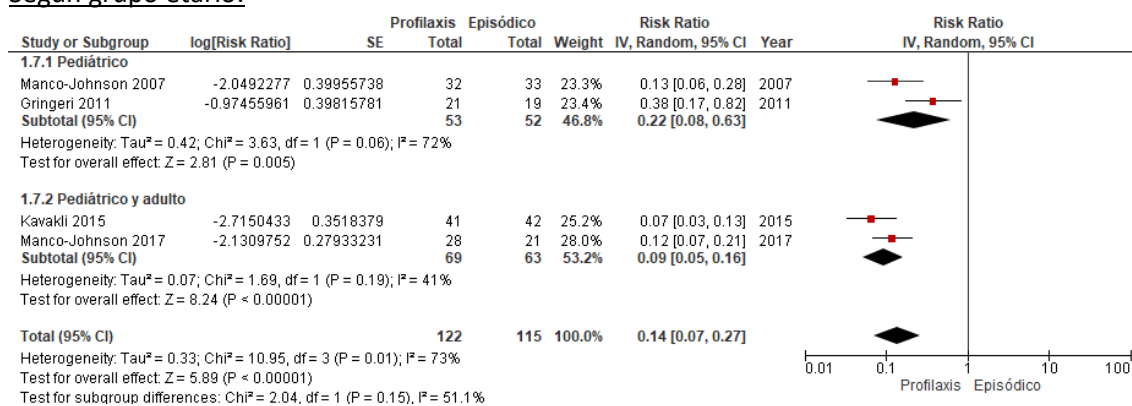
hemorragias articulares, con un rango promedio de seguimiento de 12 a 82,5 meses.

- Para este desenlace se realizó dos meta-análisis de los 06 ECA encontrados, por subgrupos de tipo de dosis del tratamiento profiláctico, y por grupo etario.

Según dosis de tratamiento profiláctico:



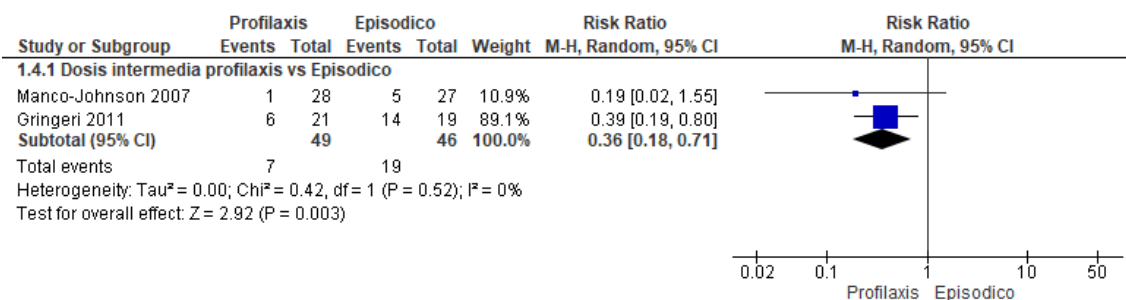
Según grupo etario:



- **Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1 (HJHS 2.1)**
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Verma 2016 (30), y Chozie 2019 (31).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=66). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** incluida en estos estudios fueron pacientes con hemofilia A severa (< 1% de actividad del factor), y pediátrica (rango: 1 a 18 años) de la India e Indonesia.
 - **El escenario clínico, intervención y el comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de HJHS 2.1** fue definido como la evaluación de la salud articular mediante la herramienta clínica HJHS 2.1, este sistema de

puntuación está definido por la FMH, siendo el rango de 0 a 124 puntos, lo cual significa que a mayor puntaje la salud articular del paciente empeora. La evaluación se realizó al inicio (0), 6° y 12° mes por un mismo fisioterapeuta capacitado.

- Puntuación de Pettersson
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Verma 2016 (30), y Gringeri 2011 (33).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=61). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** incluida en estos estudios fueron pacientes con hemofilia A severa (< 1% de actividad del factor), y pediátrica (rango: 1 a 10 años) de la India e Italia.
 - **El escenario clínico, intervención y comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de Puntuación de Pettersson** fue definido como la evaluación radiológica de las articulaciones índice (rodillas, tobillos y codos) completando la herramienta de puntuación de Pettersson, siendo el rango de 0 a 78 puntos, lo cual significa que a mayor puntaje la salud articular del paciente empeora. La evaluación se realizó cada 2,5 años hasta el final del seguimiento.
- Hallazgos radiológicos
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Manco-Johnson 2007 (32), y Gringeri 2011 (33).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=95). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** incluida en estos estudios fueron pacientes con hemofilia A moderadamente severa (\leq 2% de actividad del factor) a severa (< 1% de actividad del factor), y pediátrica (rango: 1 a 7 años) de la Estados Unidos e Italia.
 - **El escenario clínico, la intervención y el comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de hallazgos radiológicos** fue definido como una resonancia magnética o una radiografía que indicaba un quiste subcondral, erosión de la superficie o estrechamiento del espacio articular. El rango promedio de seguimiento fue de 49 a 82,5 meses.
 - Para este desenlace se realizó un meta-análisis de los 2 ECA encontrados.



Test for subgroup differences: Not applicable

- Calidad de vida
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Gringeri 2011 (33), y Manco-Johnson 2017 (34).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=123). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de calidad de vida** fue definido como el cambio promedio de los puntajes de los instrumentos para medir la calidad de vida (Haemo-QoL, EQ VAS, EQ-5D). Para Haemo-QoL puntaje bajos; y para EQ VAS, EQ-5D puntajes altos representan una mejora en la calidad de vida. El rango de seguimiento promedio fue de 36 a 82,5 meses.
- Eventos adversos
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Manco-Johnson 2007 (32), y Gringeri 2011 (33).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=105). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fue descrita previamente en el desenlace de hallazgos radiológicos.
 - **El escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de eventos adversos** fue definido como todo aquel evento adverso al tratamiento profiláctico o episódico que el paciente pudiera tener, como el desarrollo de inhibidores, infecciones relacionadas con el dispositivo de acceso venoso central, u otros. El rango promedio de seguimiento fue de 12 a 82,5 meses.

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad
 - Ningún ECA evaluó este desenlace.
- Tasa anualizada de sangrado (TAS)
 - Para este desenlace se contó con un RS: Chai-Adisaksopha 2017 (37).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chai-Adisaksopha 2017 debido a su buena calidad metodológica según AMSTAR-2.
 - Para este desenlace, la RS de Chai-Adisaksopha 2017 incluyó 1 ECA (n= 34). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** del estudio fueron pacientes con hemofilia A o B con inhibidores de título alto (> 5 UB/mL) o inhibidores de título bajo (\leq 5 UB/mL), refractario al incremento de la dosis de FVIII o FIX durante al menos 12 meses, de un rango de 4 a 65 años de edad.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio, los pacientes recibían el agente de bypass, para ser administrado según aleatorización. Asimismo, llenaban una bitácora, para reportar cada episodio de sangrado durante el tiempo de seguimiento. Asistían periódicamente a sus controles con el

- médico, para recibir más agente de bypass, evaluación articular mediante imágenes, evaluación de la calidad de vida, entre otros desenlaces planteados en cada estudio.
- **La intervención** fue administrar tratamiento profiláctico con el anti-inhibidor nanofiltrado complejo coagulante, actividad de derivación del inhibidor FVIII (FEIBA NF) 85 ± 15 U/kg por vía IV infusión en bolo, cada dos días.
 - **El comparador** fue administrar tratamiento episódico, el cual dependía del tipo de hemorragia y estaba sujeto al criterio del investigador.
 - **El desenlace de TAS** fue definido como cualquier episodio de hemorragia externa (por ejemplo: epistaxis), hematomas, dolor o función limitada; para el cual se infundió concentrado de factor de coagulación (CFC). Se evaluó la frecuencia del sangrado anual, en un rango de 12 meses de seguimiento.
 - Para este desenlace el GEG consideró que, debido a que el estudio tuvo una búsqueda reciente, no se consideró necesario su actualización de *novo* de ECA.
 - Tasa anualizada de hemorragias articulares (TAHA)
 - Para este desenlace se contó con un RS: Chai-Adisaksopha 2017 (37).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chai-Adisaksopha 2017 por las razones mencionadas en el desenlace de TAS.
 - Para este desenlace, la RS de Chai-Adisaksopha 2017 incluyó 01 ECA (n= 34). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, y comparador** fueron descritos previamente.
 - **El desenlace de TAHA** fue definido como un evento con dolor, hinchazón, hormigueo, calor o movimiento limitado de una extremidad; para el cual se infundió CFC. Se evaluó la frecuencia anual de las hemorragias articulares, en un rango de 12 meses de seguimiento.
 - Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1 (HJHS 2.1)
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Verma 2016 (30), y Chozie 2019 (31).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=66). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, comparador, y desenlace** fueron descritos anteriormente, en el desenlace de HJHS 2.1 en la PICO 5.1.
 - Puntuación de Pettersson
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Verma 2016 (30), y Gringeri 2011 (33).
 - Para este desenlace se describen 2 ECA (n=61). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, comparador, y desenlace** fueron descritos anteriormente, en el desenlace de Puntuación de Pettersson en la PICO 5.1.
 - Hallazgos radiológicos
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Manco-Johnson 2007 (32), y Gringeri 2011 (33).

- Para este desenlace se describen 2 ECA (n=95). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, comparador, y desenlace** fueron descritos anteriormente, en el desenlace de hallazgos radiológicos en la PICO 5.1.
- Para este desenlace se realizó un meta-análisis de los 2 ECA encontrados, este se muestra en la PICO 5.1.
- **Calidad de vida**
 - Para este desenlace se contó con un RS: Chai-Adisaksopha 2017 (37).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chai-Adisaksopha 2017 por las razones anteriormente mencionadas en el desenlace de TAS.
 - Para este desenlace, la RS de Chai-Adisaksopha 2017 incluyó 02 ECA (n= 58). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención y comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de calidad de vida** fue definido como el cambio promedio de los puntajes de los instrumentos para medir la calidad de vida (Haem-A-QoL, Haemo-QoL, EQ VAS, EQ-5D). El rango de seguimiento fue de 12 meses.
- **Eventos adversos**
 - Para este desenlace se contó con un RS: Chai-Adisaksopha 2017 (37).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chai-Adisaksopha 2017 por las razones anteriormente mencionadas en el desenlace de TAS.
 - Para este desenlace, la RS de Chai-Adisaksopha 2017 incluyó 2 ECA (n= 67). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, intervención, comparador** fueron descritos en el desenlace de TAS.
 - **El desenlace de eventos adversos** fue descrito previamente en la PICO 5.1.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):
PICO 5.1: Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores

Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Episódico	Profilaxis	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
TAS (rango medio: 12 a 82,5 meses)	6 ECA (n=339)	Rango de medias: 9,44 a 57,70	Rango de medias: 2,22 a 7,68	RM: 0,16 (0,09 a 0,28)	NA	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c,d}	CRÍTICO
TAHA (rango medio: 12 a 82,5 meses)	6 ECA (n=339)	Rango de medias: 4,89 a 43,80	Rango de medias: 0,63 a 5,20	RM: 0,13 (0,08 a 0,20)	NA	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c,d}	CRÍTICO
HJHS 2.1 (12 meses)	2 ECA (n=66)	Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis (dosis baja) una disminución de la puntuación mediana de cambio (-1 a 0), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (2 a 4,5) con el tratamiento episódico, p< 0,05.				⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	CRITICO
Puntuación de Pettersson (rango medio: 12 a 82,5 meses)	2 ECA (n=61)	Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis una disminución de la puntuación mediana de cambio (0 a 5), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (1 a 8) con el tratamiento episódico, solo un estudio reportó el valor-p y este fue significativo (p< 0,05).				⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Hallazgos radiográficos (rango medio: 49,0 a 82,5 meses)	2 ECA (n=95)	413 por 1000	149 por 1000	RR: 0,36 (0,18 a 0,71)	264 menos por 1000 (IC95%: 339 menos a 120 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Calidad de vida (rango medio: 36,0 a 82,5 meses)	2 ECA (n=123)	Un estudio reportó una disminución en el puntaje de la dimensión "familia" de la escala Haemo-QoL en pacientes con profilaxis (media=11,3), comparado con aquellos con tratamiento episódico (media= 44,0), p< 0,05. Otro estudio utilizó Haemo-QoL-A, EQ VAS, EQ-5D; y se reportó mejores puntajes de calidad de vida en aquellos con profilaxis, y peores puntajes en aquellos con tratamiento episódicos, no obstante no reportan valor-p.				⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Episódico	Profilaxis	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia

Eventos adversos (rango de seguimiento: 12 a 82,5 meses)	2 ECA (n=105)	Un estudio reportó desarrollo de Inhibidores 3/21 pacientes en el grupo de profilaxis y 2/19 en el grupo episódico; e infección relacionada con DAVC 6/20 pacientes en el grupo de profilaxis y 0/19 en el grupo episódico. El otro estudio reportó que 6/32 pacientes tenían infección relacionada con DAVC en el grupo de profilaxis y 6/33 en el grupo episódico.	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	CRÍTICO
<p>IC: Intervalo de confianza; RM: Razón de medias; RR: Razón de riesgo; NA: No aplica; Haemo-QoL: Cuestionario de calidad de vida de hemofilia para niños; Haemo-QoL-A: cuestionario de calidad de vida específico para la hemofilia para adultos; EQ VAS: escala analógica visual EuroQol; DAVC: Dispositivo de acceso venoso central.</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: riesgo alto en el ocultamiento de la asignación y del cegamiento de participantes y personal; riesgo poco claro del cegamiento de la evaluación del outcome, reporte selectivo. Se disminuyó un nivel por inconsistencia ($I^2 > 50\%$). Se disminuyó un nivel por imprecisión debido al pequeño número de participantes para el desenlace (200-400). Se aumentó un nivel por la magnitud del efecto. Se disminuyó un nivel por imprecisión debido al pequeño número de participantes para el desenlace (< 200). 				

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

<p>Autores: Carolina Delgado-Flores</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tasa anualizada de sangrado: RS de Chai-Adisaksopha 2017 (37). Tasa anualizada de hemorragia articular: RS de Chai-Adisaksopha 2017 (37). Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1: Verma 2016 (30), Choizie 2019 (31). Puntuación de Petterson: Verma 2016 (30), Gringeri 2011 (33). Hallazgos radiológicos: Manco-Johnson 2007 (32), Gringeri 2011 (33). Calidad de vida: RS de Chai-Adisaksopha 2017 (37). Eventos adversos: RS de Chai-Adisaksopha 2017 (37). 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Episódico	Profilaxis	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
TAS (12 meses de seguimiento)	1 ECA (n=34)	Mediana: 28,70 (IQR: 32,30)	La mediana de la TAS en la profilaxis fue de 7,9 (IQR: 8,10), lo cual fue 72,5% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico.			⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
TAHA (12 meses de seguimiento)	1 ECA (n=34)	Mediana: 22,90 (IQR: 32,80)	La mediana de la TAHA en la profilaxis fue de 6,0 (IQR: 7,1), lo cual fue 73,8% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico.			⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
HJHS 2.1 (12 meses)	2 ECA (n=66)	Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis (dosis baja) una disminución de la puntuación mediana de cambio (-1 a 0), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (2 a 4,5) con el tratamiento episódico, $p < 0,05$.				⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e,c}	CRITICO
Puntuación de Petterson (rango medio: 12 a 82,5 meses)	2 ECA (n=61)	Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis una disminución de la puntuación mediana de cambio (0 a 5), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (1 a 8) con el tratamiento episódico, solo un estudio reportó el valor-p y este fue significativo ($p < 0,05$).				⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e,c}	IMPORTANTE
Hallazgos radiográficos (rango medio: 49,0 a 82,5 meses)	2 ECA (n=95)	413 por 1000	149 por 1000	RR: 0,36 (0,18 a 0,71)	264 menos por 1000 (IC95%: 339 menos a 120 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e,c}	IMPORTANTE

Calidad de vida (12 meses de seguimiento)	2 ECA (n=58)	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes con profilaxis y con tratamiento episódico para el desenlace de calidad de vida.				⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Episódico	Profilaxis	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos (12 meses de seguimiento)	2 ECA (n=67)	No se reportó eventos tromboembólicos, o complicaciones graves.				⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
<p>IC: Intervalo de confianza; RM: Razón de medias; RR: Razón de riesgo; NA: No aplica; Haemo-QoL: Cuestionario de calidad de vida de hemofilia para niños; Haemo-QoL-A: cuestionario de calidad de vida específico para la hemofilia para adultos; EQ VAS: escala analógica visual EuroQol.</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó un nivel por imprecisión debido al pequeño número de participantes para el desenlace (<200). Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: riesgo alto en el cegamiento de participantes y personal; y del cegamiento de la evaluación del outcome. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta. 							

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

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

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

		<p>consideró rentable, esto puede ser debido al sistema de salud que rige en ese país. En los otros cinco estudios, la conclusión sobre la rentabilidad de la profilaxis no fue clara.</p> <p>Por otro lado, solo un estudio fue realizado en América del Sur, Colombia (40); este llegó a la conclusión de que la profilaxis primaria no sería rentable dentro de su sistema de salud. En ese sentido, se consideró prudente considerar los hallazgos del modelo planteado por este estudio, dado que, nuestro país tiene un sistema de salud similar al de Colombia, concluyendo que el uso de recursos con el tratamiento profiláctico generaría mayores costos que el tratamiento episódico.</p>
<p>Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG consideró que, de preferir el tratamiento profiláctico en lugar del tratamiento episódico, es probable que no tenga ningún impacto sobre la equidad. Dado que, el tratamiento con los concentrados de factor de coagulación es utilizados principalmente en los pacientes con hemofilia, por lo que, otra población con otra patología no se vería perjudicada con el incremento de la demanda dentro de los establecimientos de nuestra institución.</p>
<p>Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</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>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del tratamiento profiláctico comparado con el episódico, los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención en los pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores.</p> <p>Pacientes: Los pacientes manifiestan que después de conocer los efectos del tratamiento profiláctico frente al tratamiento episódico, este se ajusta a su experiencia vivida, dado que con la intervención experimentan una menor frecuencia de eventos de sangrado, disminuyendo con ello la visita a emergencia, y posterior</p>

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Según la evidencia encontrada, el GEG consideró que el tratamiento profiláctico comparado con el tratamiento episódico en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores, tiene un gran efecto beneficioso significativo respecto a la tasa anualizada de sangrado, tasa anualizada de hemorragia articular, puntaje de salud articular con hemofilia 2.1, y hallazgos radiográficos.</p> <p>Por otro lado, el GEG consideró que el efecto del tratamiento profiláctico vs episódico, para la puntuación de Petterson y calidad de vida, aún se desconoce según la evidencia encontrada. Sin embargo, teniendo en cuenta que la magnitud del efecto en los desenlaces críticos fue importante, el GEG consideró otorgar un efecto grande beneficioso a favor de la intervención.</p>
	TAS	1 ECA (34)	La TAS en el grupo de profilaxis fue 72,5% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico.		
	TAHA	1 ECA (34)	La TAHA en el grupo de profilaxis fue 73,8% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico.		
	HJHS 2.1	2 ECA (66)	Mejora en la evaluación de la salud articular en pacientes con profilaxis comparado con episódico, $p < 0,05$.		
	Puntuación de Petterson	2 ECA (61)	Mejora en la puntuación de Petterson en pacientes con profilaxis comparado con episódico, un estudio no reporta y otro $p < 0,05$.		
	Hallazgos radiográficos	2 ECA (95)	RR: 0,36 (0,18 a 0,71)	264 menos por 1000 (IC95%: 339 menos a 120 menos)	
Calidad de vida	2 ECA (58)	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes con profilaxis vs episódico.			
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el efecto del tratamiento profiláctico vs episódico fue similar respecto a los eventos adversos. Por lo tanto, el GEG le otorgó un efecto trivial de daño.
	Eventos adversos	2 ECA (67)	No se reportó eventos tromboembólicos, complicaciones graves.	0	
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue muy baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza de la evidencia general sea muy baja.	
	TAS	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	TAHA	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	HJHS 2.1	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO		
	Puntuación de Pettersson	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		
	Hallazgos radiográficos	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		
	Calidad de vida	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Eventos adversos	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO		
Desenlaces importantes para los pacientes:					
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí					El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces importantes para los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores, como: tasa anualizada de sangrado, tasa anualizada de hemorragia articular, herramientas para valorar la salud articular (como: puntuación de salud articular con hemofilia 2.1, puntuación de Pettersson, hallazgos radiológicos), calidad de vida y los eventos adversos.
Balace de los efectos:					
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención					El GEG consideró que, con el uso del tratamiento profiláctico comparado con el tratamiento episódico, se consigue un efecto beneficioso importante en los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. No obstante, sobre los eventos adversos se observa un similar

<ul style="list-style-type: none"> ● Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>comportamiento entre el tratamiento episódico vs episódico. Por ello, el GEG consideró que del balance de los efectos este favorece a la intervención.</p>
<p>Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Ver, Tabla complementaria 1, que se muestra a continuación de esta tabla de EtD.</p>	<p>Para poder emitir un juicio sobre el uso de recursos, se realizó una búsqueda de estudios de costo-efectividad, los cuales se resumen en la tabla complementaria 1. De los resultados obtenidos tres estudios fueron realizados en el Reino Unido, Irán, y Australia; estos estudios incluyeron pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. Las conclusiones en cuanto a la rentabilidad de la implementación de la intervención dentro de los países previamente descritos, no fue clara.</p> <p>En ese sentido, dado que no se obtuvo ningún estudio realizado en América del Sur, de preferencia con un contexto sanitario similar al nuestro, se consideró que en esta subpoblación la data era escasa. No obstante, considerando que el costo de adquisición de los productos farmacéuticos administrados en los pacientes con inhibidores es más de 15 veces el costo de los FVIII o FIX (en pacientes sin inhibidores), lo cual generaría mayores costos comparado con el tratamiento episódico.</p>
<p>Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ○ Probablemente reducido la equidad ● Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que, de preferir el tratamiento profiláctico en lugar del tratamiento episódico, es probable que no tenga ningún impacto sobre la equidad. Dado que, el tratamiento con agentes bypass son utilizados principalmente en los pacientes con hemofilia con inhibidores, por lo que, otra población con otra patología no se vería perjudicada con el incremento de la demanda dentro de los establecimientos de nuestra institución.</p>
<p>Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</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>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del tratamiento profiláctico comparado con el episódico, los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención en los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores.</p> <p>Pacientes: Los pacientes manifiestan que después de conocer los efectos del tratamiento profiláctico frente al tratamiento episódico, este se ajusta a su experiencia vivida, dado que con la intervención experimentan una menor frecuencia de eventos de sangrado, disminuyendo con ello la visita a emergencia, y posterior hospitalización (según sea el caso). Asimismo, logran sentirse un tanto más tranquilos, disminuyendo el estrés generado por la enfermedad, y pueden desempeñar sus actividades diarias con mayor confianza. Por lo que, mencionan que aceptarían la intervención.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>Considerando los costos directos para el sistema de salud, como: uso de dispositivos médicos (catéter venoso), de equipos diagnóstico de imágenes (resonancia magnética, radiología, ecografía), procedimientos (sesiones de fisioterapia, artrocentesis, artroplastia por articulación); además, de las visitas a hematología, ortopedista, médico general, emergencias; y basados en el estudio de referencia de Castro 2016 (40), el tratamiento episódico podría aumentar la demanda, y con ello el costo en comparación con el tratamiento profiláctico.</p> <p>Sin embargo, los costos más relevantes para esta intervención están relacionados con el uso de los agentes bypass, cuyo precio unitario excede 15 veces el costo de CFC, por lo que, se reconoce que mantener la implementación del tratamiento profiláctico de la hemofilia A o B con inhibidores a largo plazo podría ser no sostenible. Debido a que, como se ha mencionado en el ítem de uso de recursos, sostener a largo plazo dosis profilácticas (intermedia o alta, principalmente), representaría</p>

		<p>una gran inversión para el sistema de salud, pudiendo ocasionar el desvaforecimiento de la implementación de intervenciones para otras enfermedades. En ese sentido, se consideró que probablemente no sea factible la implementación de la intervención para todos los pacientes con esta enfermedad.</p>
--	--	---

Tabla complementaria 1. Evaluación de uso de recursos.

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

Pacientes con hemofilia A o B con inhibidores						
Knight, et al. 2003 Reino Unido (46)	Hemofilia A severa con inhibidores de alta respuesta	Profilaxis (dosis alta)	33,00	7,90	\$355,000.00	El protocolo ITI de Malmo es la estrategia de tratamiento preferida, ya que genera más años de vida ajustados por calidad (QALY) y menos costos que un régimen de OD.
		Tto. Episódico	25,10			
		Profilaxis (dosis baja)	29,10	4,00	\$169,000.00	
		Tto. Episódico	25,10			
		Profilaxis (protocolo Malmo ITI)	28,10	3,00	Dominante	
		Tto. Episódico	25,10			
Rasek, et al. 2011 Irán (47)	Hemofilia A severa con inhibidores de alta respuesta	Profilaxis (dosis alta)	33,00	7,90	Dominante	Las tres estrategias de profilaxis fueron dominantes al tto episódico, ya que tienen un costo de vida promedio más bajo y más años de vida ajustados por calidad (QALY) ganados.
		Tto. Episódico	25,10			
		Profilaxis (dosis baja)	29,10	4,00	Dominante	
		Tto. Episódico	25,10			
		Profilaxis (protocolo Malmo ITI)	28,10	3,00	Dominante	
		Tto. Episódico	25,10			
Ekert, et al. 2001 Australia (48)	Hemofilia A o B con larga data de inhibidores	Profilaxis	0,47	0,58	\$46,000.00	Profilaxis con rFVIIa en niños es clínicamente efectiva y mejora la calidad de vida según la perciben los pacientes y los padres, a un costo incremental que parece justificable.
		Tto. Episódico	-0,11			

Resumen de los juicios:

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

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

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

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

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

Recomendaciones y justificación:

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

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	BPC												
<p>El GEG consideró importante señalar el rango de las dosis para profilaxis según su intensidad, basados en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B moderado y severo con fenotipo hemorrágico, indicar tratamiento profiláctico a dosis altas, intermedias o bajas; según consideración del médico tratante y disponibilidad del concentrado de factor:</p> <p>Tabla N° 3. Tratamiento profiláctico con factor de vida media estándar, definida según su intensidad.</p> <table border="1" data-bbox="794 808 1353 1384"> <thead> <tr> <th data-bbox="794 808 975 869">Intensidad de la profilaxis</th> <th data-bbox="975 808 1161 869">Hemofilia A</th> <th data-bbox="1161 808 1353 869">Hemofilia B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="794 869 975 1003">Profilaxis con dosis altas</td> <td data-bbox="975 869 1161 1003">25 – 40 UI FVIII/kg, cada dos días.</td> <td data-bbox="1161 869 1353 1003">40 – 60 UI FIX/kg, dos veces por semana.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1003 975 1126">Profilaxis con dosis intermedias</td> <td data-bbox="975 1003 1161 1126">15 – 25 UI FVIII/kg, tres veces por semana.</td> <td data-bbox="1161 1003 1353 1126">20 – 40 UI FIX/kg, dos veces por semana.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1126 975 1384">Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, según necesidad)</td> <td data-bbox="975 1126 1161 1384">10 – 15 UI FVIII/kg, dos a tres veces por semana.</td> <td data-bbox="1161 1126 1353 1384">10 – 15 UI FIX/kg, dos veces por semana.</td> </tr> </tbody> </table>	Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B	Profilaxis con dosis altas	25 – 40 UI FVIII/kg, cada dos días.	40 – 60 UI FIX/kg, dos veces por semana.	Profilaxis con dosis intermedias	15 – 25 UI FVIII/kg, tres veces por semana.	20 – 40 UI FIX/kg, dos veces por semana.	Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, según necesidad)	10 – 15 UI FVIII/kg, dos a tres veces por semana.	10 – 15 UI FIX/kg, dos veces por semana.
Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B											
Profilaxis con dosis altas	25 – 40 UI FVIII/kg, cada dos días.	40 – 60 UI FIX/kg, dos veces por semana.											
Profilaxis con dosis intermedias	15 – 25 UI FVIII/kg, tres veces por semana.	20 – 40 UI FIX/kg, dos veces por semana.											
Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, según necesidad)	10 – 15 UI FVIII/kg, dos a tres veces por semana.	10 – 15 UI FIX/kg, dos veces por semana.											
<p>El GEG consideró importante señalar el rango los agentes de desvío disponibles dentro de la institución para profilaxis en los pacientes que desarrollan inhibidores, basados en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B con inhibidores de baja o alta respuesta, considere el uso de altas dosis de concentrado de factores (baja respuesta), y de agentes bypass (alta respuesta) como el factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) o el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa).</p>												

<p>El GEG consideró importante precisar que el tratamiento profiláctico debe de ser individualizado, tomando en cuenta que el fenotipo hemorrágico del pacientes, el resultado de la evaluación de la salud articular, farmacocinética individual, así como la autoevaluación del paciente y sus preferencias terapéuticas, esto en concordancia con lo sugerido en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p> <p>El GEG consideró necesario recalcar que se debe de realizar estudios de farmacocinética de cada paciente, previo descarte de inhibidores, con el fin de brindar un tratamiento profiláctico individualizado. De modo que, la intensidad de la profilaxis (dosis alta, intermedia o baja) con la que se haya iniciado el tratamiento sea ajustado, adecuando la dosis, frecuencia o ambos, con el fin de prevenir futuros episódicos hemorrágicos. Esto en concordancia con lo sugerido en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B, considere dar tratamiento profiláctico de manera individualizada, teniendo en cuenta el fenotipo hemorrágico, estado articular, farmacocinética individual, y autoevaluación del paciente y preferencia. La individualización de la profilaxis significa que, si los pacientes continúan experimentando hemorragias, previo descarte de inhibidores, se considere un régimen de profilaxis escalonado (en dosis / frecuencia o ambos) para prevenir el sangrado.</p>				
<p>El GEG consideró necesario definir los tres tipos de tratamiento profiláctico (profilaxis primaria, secundaria, y terciaria), para la hemofilia A o B, considerando el estado clínico de la enfermedad, y grupo etario; según las definiciones establecidas en la guía de consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>Considere las definiciones de la Federación Mundial de Hemofilia, según el momento en que se inicia la profilaxis con CFC para la hemofilia A o B:</p> <p style="text-align: center;">Tabla 4. Tratamiento profiláctico con CFC, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis.</p> <table border="1" data-bbox="791 1509 1362 1883"> <tr> <td data-bbox="791 1509 948 1733">Profilaxis primaria</td> <td data-bbox="954 1509 1362 1733">La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="791 1742 948 1883">Profilaxis secundaria</td> <td data-bbox="954 1742 1362 1883">Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.</td> </tr> </table>	Profilaxis primaria	La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.	Profilaxis secundaria	Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.
Profilaxis primaria	La profilaxis continua regular comenzó en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen y/o estudios de imagen, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y a los 3 años de edad.				
Profilaxis secundaria	Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; esto suele ser a los 3 años o más.				

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