

Actualización de búsquedas GPC hemofilia

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

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

Tipo de Participantes

- Inclusión
Pacientes de cualquier edad con hemofilia

Tipo de Intervenciones

Evaluación clínica, evaluación de laboratorio

Tipo de desenlaces

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

Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.

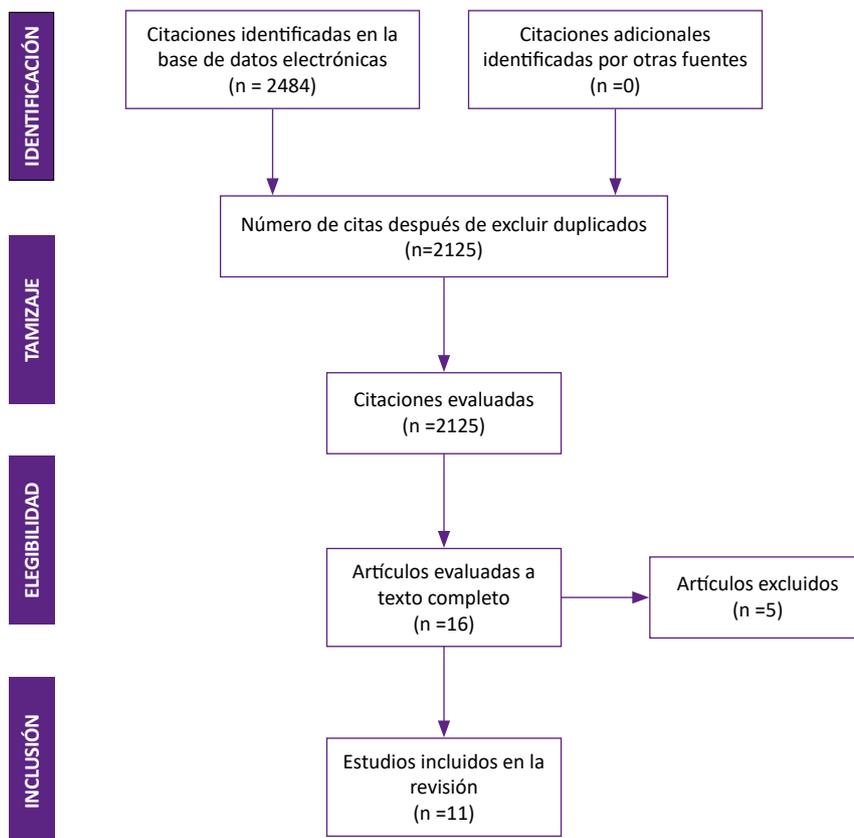
Base de datos

Términos de búsqueda

MEDLINE/EMBASE

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

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

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

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

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

Tipo de Participantes

- Inclusión
Pacientes de cualquier edad con hemofilia

Tipo de Intervenciones

Criterios clínicos, criterios de confirmación diagnóstica

Tipo de desenlaces

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

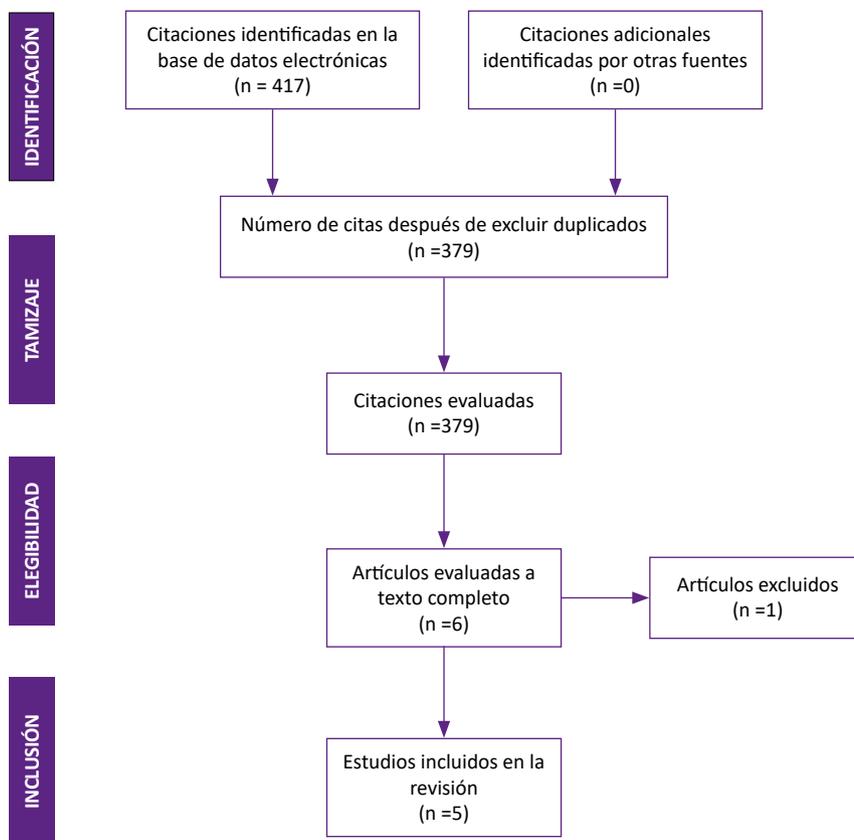
Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica

Base de datos

Términos de búsqueda

- | | |
|----------------|--|
| MEDLINE/EMBASE | <ol style="list-style-type: none"> 1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] 2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336)
Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947)
Embase <1974 to 2016 January 18> (9640) 3. 1 or 2 4. diagnosis.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] 5. (confirmation or severity).mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] 6. 3 and 4 and 5 7. limit 6 to yr="2010 -Current" |
|----------------|--|

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

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

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

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

Tipo de Participantes

- Inclusión
Persona con hemofilia con dolor articular

Tipo de Intervenciones

Criterios clínicos

Métodos diagnósticos

Tipo de desenlaces

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

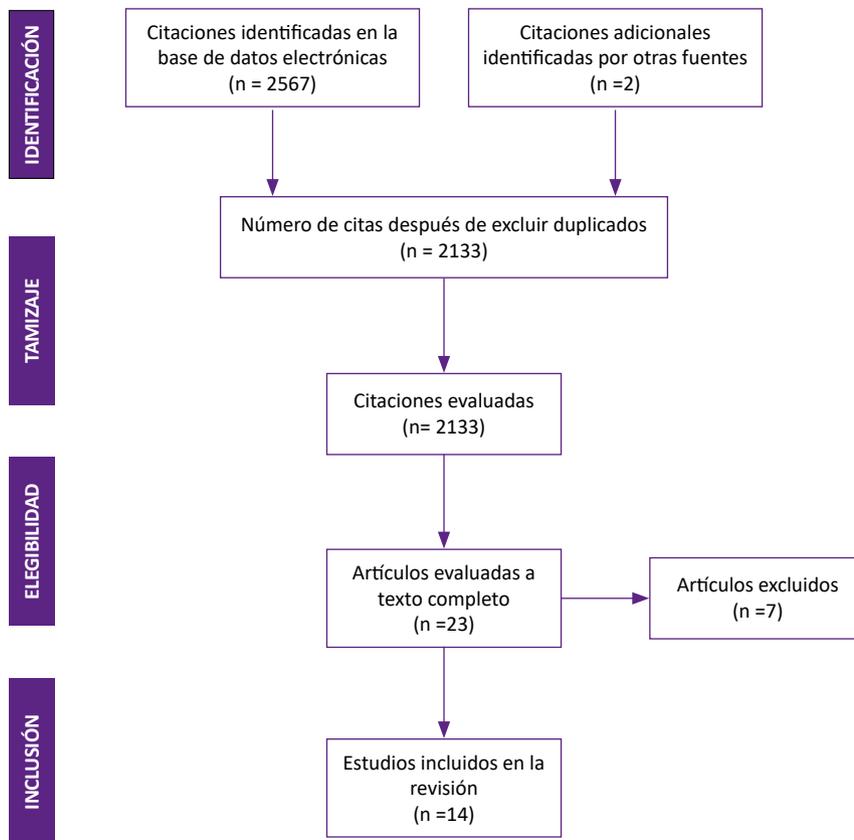
Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica

Base de datos

Términos de búsqueda

- | | |
|----------------|---|
| MEDLINE/EMBASE | <ol style="list-style-type: none"> 1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] 2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] <ul style="list-style-type: none"> Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336) Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947) Embase <1974 to 2016 January 18> (9640) 3. 1 or 2 4. joint.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] 5. articular.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] 6. 4 and 5 7. bleeding.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] 8. 6 and 7 9. 3 and 8 |
|----------------|---|

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Ceponis 2013	Estudio trasversal	40 hemorragias en 30 pacientes hemofílicos A o B sin inhibidores	Ecografía de alta resolución doppler poder y escala de grises	Examen clínico	Sangrado articular agudo	1/3 de sangrados fueron diagnosticados por PDUS + aspiración en comparación a examen clínico.
Di Minno 2013	Estudio trasversal	40 Articulaciones saludables en hemofílicos severos, 20 articulaciones saludables en no-hemofílicos	RNM	Ecografía	Alteraciones subclínicas y clínicas	La ecografía detecto en cambios subclínicos en forma similar a la RNM
Foppen 2015	Cohorte, resumen	Rodillas y tobillos de 25 pacientes hemofílicos moderados o severos	Cambios sinoviales en RNM al inicio del estudio	NA	Frecuencia de sangrados, cambios osteocondrales en rayos X a los 5 años.	Luego de 5 años, las articulaciones con cambios sinoviales en la RNM basal tuvieron significativamente más sangrados (RR 3.1, CI 1.5-6.6).

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Funk 2002	Estudio transversal	24 articulaciones en 15 pacientes con hemofilia	RNM score	Rayos X score Examen físico score	Alteraciones articulares subclínicas, Sangrados articulares	El número de sangrados articulares correlaciona bien con el grado de artropatía ($p < 0.01$).
Hermann 1992	Revisión narrativa	Personas con hemofilia	RNM, tomografía computarizada, ecografía	NA	NA	NA
Keshava 2015	Revisión narrativa	Personas con hemofilia	RNM, ecografía, rayos X	NA	NA	NA
Kidder 2015	Estudio transversal	65 articulaciones en 34 pacientes hemofílicos; $\frac{1}{4}$ con dolor articular crónico.	Ecografía de alta resolución doppler poder y escala de grises	Rayos X, examen clínico	Hemartrosis, inflamación, anomalías de tejido blando	Derrames articulares se presentaron en 55.5% y 46.8% de las ecografías realizadas en dolor agudo y crónico, respectivamente. De estos, 90% fueron sangrados en dolor agudo, y 48% en dolor persistente,
Lambert 2014	Revisión narrativa	Hemofílicos sin y con inhibidores	Ecografía	NA	NA	NA
Lin 2006	Estudio transversal, resumen	41 articulaciones en 14 hemofílicos con dolor articular	RNM	Rayos X	Edema de tejido blando, erosiones y quistes articulares, sangrado articular	Sangrado articular fue detectado en 34 articulaciones por RNM.
Melchiorre 2011	Estudio transversal	83 articulaciones de 62 pacientes con hemofilia	Ecografía de alta resolución doppler poder	Rayos X	Daño y sangrado articular	La correlación entre el score de la ecografía y el número de sangrados fue significativo (SRCC = 0.375, $P < 0.01$). 24 sangrados fueron identificados con aspiración.
Melchiorre 2013	Estudio transversal, resumen	103 articulaciones de 82 pacientes hemofílicos	Ecografía de alta resolución doppler poder	Rayos X	Derrame, remodelación ósea, daño articular, hipertrofia sinovial, sangrado articular.	La correlación entre el score de la ecografía y el número de sangrados fue significativo (SRCC = 0.375, $P < 0.01$). 34 sangrados fueron identificados con aspiración.
Melchiorre 2014	Estudio transversal, resumen	30 articulaciones de la cadera en 30 pacientes hemofílicos	Ecografía de alta resolución doppler poder	Evaluación clínica	Derrame, remodelación ósea, daño articular, hipertrofia sinovial, sangrado articular.	Se presentó hemartrosis en 10 articulaciones; en 8 pacientes se detectó hematoma del iliopsoas.
Olivieri 2009	Estudio transversal, resumen	35 articulaciones en 25 pacientes hemofílicos asintomáticos	RNM	NA	Daño articular temprano	La RNM hecha en articulaciones asintomáticas identifica cambios muy tempranos y tardíos.
Timmer 2015	Revisión narrativa	Personas con hemofilia	Evaluaciones radiología, clínica y biomarcadores	NA	NA	NA

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

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

Tipo de Participantes

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

Tipo de Intervenciones

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rFVIIa

Tipo de desenlaces

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

Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.

Base de datos

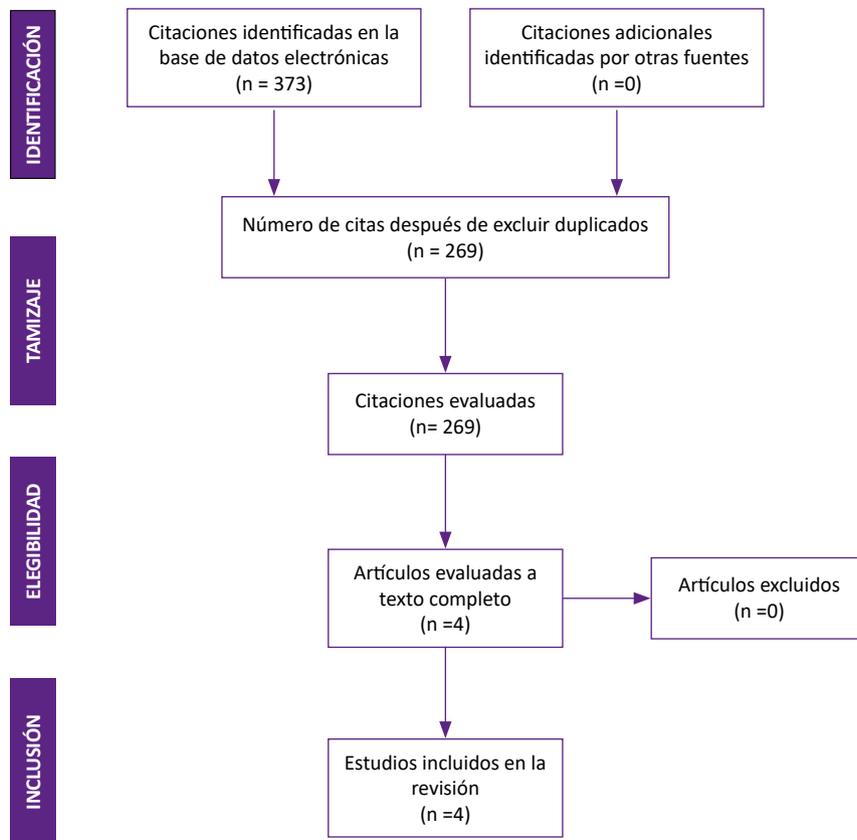
Términos de búsqueda

1. hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
2. haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
 - Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336)
 - Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947)
 - Embase <1974 to 2016 January 18> (9640)

MEDLINE/EMBASE

3. 1 or 2
4. treatment.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
5. (hemorrhage or haemorrhage or bleeding).mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
6. life-threatening.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw]
7. 3 and 4 and 5 and 6.
8. limit 7 to yr="2010 -Current"

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

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

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

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

Tipo de Participantes

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

Tipo de Intervenciones

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rFVIIa

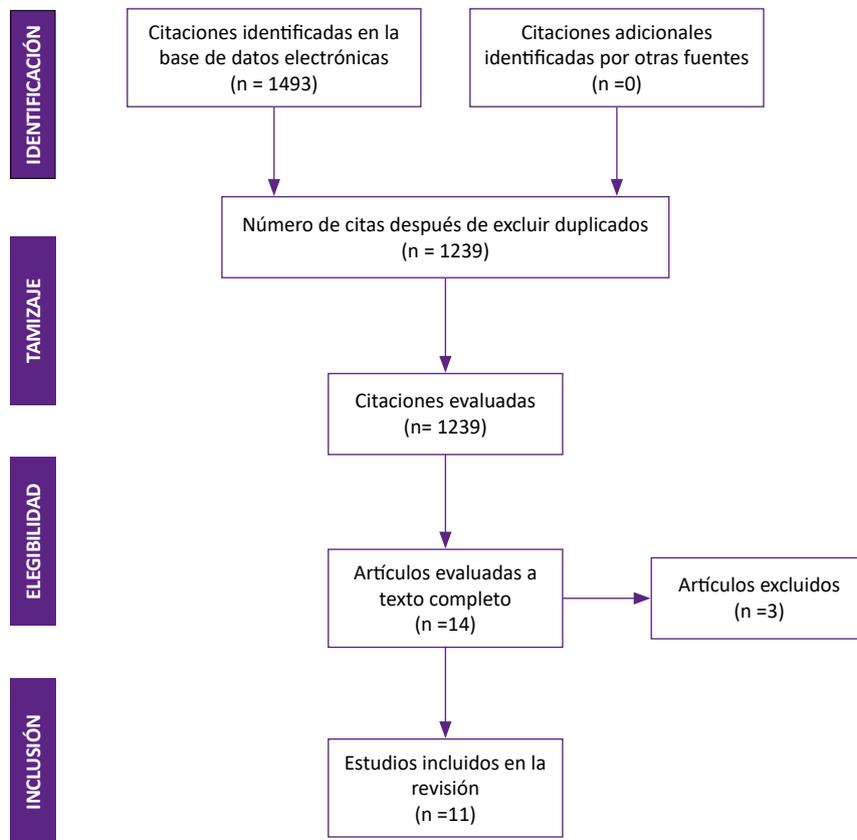
Tipo de desenlaces

- Desenlaces Críticos
Mortalidad
Hemorragia grave
- Desenlaces Importantes
Reacciones adversas

Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.

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

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

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

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Laguna 2012	Serie de casos	3 adultos y 4 niños hemofílicos con inhibidores y sangrado articular o de tejidos blandos agudo	rFVIIa dosis única 270 ug/kg	NA	Control de sangrado, eventos adversos	La dosis única de rFVIIa paro el sangrado en los 7 pacientes sin eventos adversos.
Lobet 2014	Revisión narrativa	Hemofílicos con sangrados articulares agudos o subagudos, y hematomas musculares	NA	NA	NA	NA
Perez 2010	Estudio trasversal, resumen	Hemofílicos con 20 sangrados articulares agudos	FVIII, FIX	NA	NA	NA
Shapiro 2010	Estudio trasversal, resumen	Hemofílicos con inhibidores y sangrados articulares agudos. Número no especificado de pacientes estudiados.	rFVIIa	NA	Dosis usadas de rFVIIa	La mediana de la dosis inicial fue 168 ug/kg (rango 61 a 289).
Simpson 2012	Revisión narrativa	Hemofílicos con sangrados articulares	NA	NA	NA	NA
Sorensen 2012	Revisión narrativa	Hemofílicos severos con inhibidores y hematomas musculares	NA	NA	NA	NA
Zulfikar 2012	Serie de casos	37 pacientes con hemofilia A con inhibidores y sangrado agudo articular o de tejidos blandos o cirugía	CCPA (FEIBA) 50 UI/kg cada 12h	NA	Control de sangrado	Duración media de sangrado fue 2 días. La dosis media acumulada fue 225 UI/kg.

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

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

Tipo de Participantes

- Inclusión
Pacientes de cualquier edad con hemofilia

Tipo de Intervenciones

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rVIIa

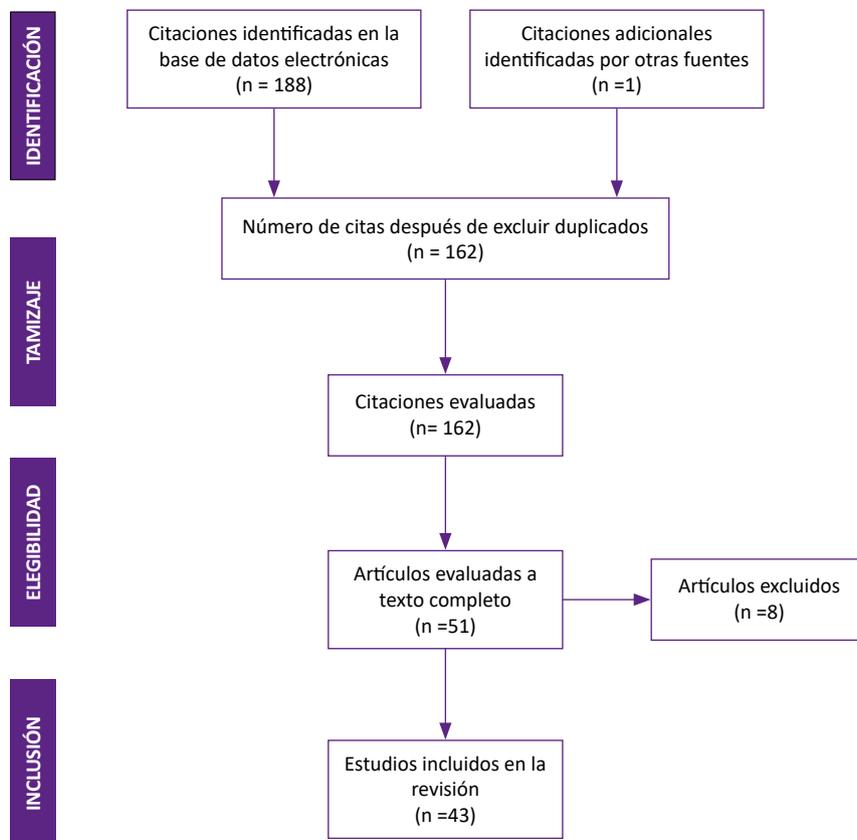
Tipo de desenlaces

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

Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.

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

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/pacientes	Intervención/exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Carcas M 2014	Serie de casos	25 Hemofílicos B previamente tratados	Nonacog beta pegol (rFIX)	NA	Mediana de número de sangrados	Mediana de número de sangrados se redujo de 2 (0-9) a 1 (0-6.5)
Ettinghausen C 2010	Serie de casos	7 hemofílicos A con inhibidores	FEIBA	NA	Incidencia anual de sangrado	Seguimiento promedio 6.9 años, incidencia anual de sangrado 1.5 (0.7-3)
Ewing N 2010	Serie de casos	16 hemofílicos A pediátricos con inhibidores	FEIBA	NA	Media de sangrado articular	Disminución de media de sangrado articular disminuyó de 4 (0-48) a 1 (0-7) al primer año
Hilliard P 2013	Serie de casos	56 hemofílicos A severos	rFVIII (tailored prophylaxis)	NA	Score CHAQ	5 años sin cambios en score CHAQ
Leissingner CA 2012	Serie de casos	17 hemofílicos A con inhibidores	aPCC (FEIBA)	NA	Rango de movimiento	ROM (rango de movimiento) 100% se estabilizó o mejoró en respondedores vs 42.9% en no respondedores
Lucia JF 2011	Serie de casos	2400 hemofílicos A o B	FVIII	Profilaxis vs a demanda	Daño articular	Daño articular 79.4% vs 66.1% (p=0.002)
Mancuso ME 2015	RCT, resumen	Hemofílicos A severos. 29/sem= 18 39/sem= 44	BAY 81-8973 (rFVIII)	29/sem vs 39/sem	Porcentaje anualizado de sangrado (ABR)	ABR 1 vs 2
Negrier C 2015	Serie de casos	5 Hemofílicos B previamente tratados y que se realizan cirugías ortopédicas	rIX-FP	NA	Respuesta hemostática	Respuesta hemostática buena o excelente en los 5 pacientes.
Powell J 2013	Serie de casos	123 hemofílicos B	rFIXFc	Semanal vs individualizado vs episódico	Porcentaje anualizado de sangrado (ABR)	ABR 3.0 vs. 1.4 vs 17.7
Urasinski T 2014	Serie de casos	23 hemofílicos B menores de 12 a	BAX326, Rixubis (rFIX)	NA	Sangrado, porcentaje anualizado de sangrado (ABR)	3 meses (53d profilaxis) seguimiento 7.52 meses (7.23+8.28). 9 pacientes sin sangrado, 20 pacientes sin sangrado espontáneo, 26 sangrados en 14 pacientes ABR 2 (0-4.2)
Young G 2014	Serie de casos	71 hemofílicos B previamente tratados	Nonacog beta pegol (rFIX)	A demanda vs 1v/sem	Porcentaje anualizado de sangrado (ABR)	67 recibieron profilaxis, un tercio cambió de grupo. ABR 1.1 (0-2.2)
Rodgers R 2015	Serie de casos	1009 niños 826 hemofilia A, 183 hemofilia B	NA	NA	% de pacientes en profilaxis	Severos A 86% en profilaxis B 76% en profilaxis
Sharma V 2011	Cohorte retrospectiva	41 hemofilia A, 5 hemofilia B, mayoría severo.	NA	NA	Sangrado, uso de factor de reemplazo	NA
Sosothikul D 2015	Serie de casos	15 hemofílicos A	FVIII	Profilaxis vs a demanda	Episodio de sangrado, Calidad de vida	1 vs 6 episodios de sangrado, 3 vs 8.5 d de falta al colegio (p<0.001), calidad de vida (HRQoL) 85.7 vs 72.9 (p< 0.002)
Boer R 2010	Costo efectividad	Hemofilia	FVIII	protocolo	NA	NA
Gringeri A 2011	Costo efectividad	45 hemofílicos	FVIII	Profilaxis vs episódico	ICER	ESPRIT – ICER 7537 euros
Kip M 2014	Costo efectividad	Hemofilia	NA	Profilaxis vs a demanda	NA	90% probabilidad de ser costo efectivo a 0 euros (¿?), 50% con cambio a OD a los 18a a € 80 mil
Knight C 2010	Costo efectividad	Hemofilia con inhibidores	Factor VIIa y pd-aPCC	NA	NA	Puede ser costo-efectivo

W

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Ordoñez-Molina JE 2014	Costo efectividad	Hemofilia B	rFIX profilaxis	A demanda	Costos	US\$1056 para sangrado, US\$12512 para hemartrosis/ artropatía
Ordoñez-Molina JE 2014	Costo efectividad	Hemofilia A	rFVIII profilaxis	A demanda	Costos	ahorro en 10 años: US\$ 870,778 (2013)
Colombo GL 2011	Costo utilidad	Hemofilia A	FVIII (ReFacto)	A demanda	ICER	ICER € 40,236 (profilaxis primaria) € 40,229 (profilaxis secundaria)
Tagliaferri A 2015	Costo utilidad	Hemofilia A	rFVIII (Kogenate)	A demanda	Costo/QALY	profilaxis secundaria: € 51,202/QALY (€ 45,432/QALY con costos indirectos)
Chuansumrit A 2010	Revisión narrativa	Hemofilia con inhibidores	rFVII	NA	NA	NA
Oldenburg J 2015	Revisión narrativa	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
Rosbach HC 2010	Revisión narrativa	Hemofilia A severa	NA	NA	NA	NA
Santoro C 2013	Revisión narrativa	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
Schoppman A 2011	Revisión narrativa	Hemofilia B	FEIBA	NA	NA	NA
Schwarz R 2015	Revisión narrativa	Hemofilia	NA	NA	NA	NA
Takedani H 2015	Revisión narrativa	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
Teitel JM 2013	Revisión narrativa	Hemofilia A o B con inhibidores	NA	NA	NA	NA
Valentino LA 2014	Revisión narrativa	Hemofilia A	NA	NA	NA	NA
Wyndiga J 2014	Revisión narrativa	Hemofilia B	BAX326	NA	NA	NA
Horbe-Blindt A 2013	Serie de casos	Hemofilia A o B; número de participantes no especificado.	Tiempo de inicio de profilaxis	NA	Sangrado por año.	>1, 1-4 y >5 a (0,25 – 2,22 – 1,85 sangrados por año)
Riva S 2012	Farmacoeconomía	Hemofilia A con inhibidores	FEIBA (AICC, rFVII, FVIII)	NA	ICER	ICER Profilaxis vs a demanda \$35688
Antunes S 2013	RCT, resumen	Hemofilia A con inhibidores - 17 profilaxis 19 a demanda	FEIBA	A demanda vs profilaxis	Proporción anualizada de sangrados (ABR)	ABR 28.7 vs 7.9 (72.5% de reducción) p=0.003
Collins PW 2014	RCT	Hemofilia B 28 (10UI) 26 (40 UI) 13 (a demanda)	Nonacog beta pegol	Profilaxis vs a demanda	Proporción anualizada de sangrados (ABR)	ABR 2.93 – 1.04 vs 15.58 (a demanda)
Gringeri A 2011	RCT	Hemofilia A 21 (profilaxis) 19 (a demanda)	rFVIII	Profilaxis vs a demanda	Hemartrosis	Hemartrosis 0.2 vs 0.52 eventos/paciente/mes (p<0.02)
Pocoski J 2014	Correlación (análisis secundario de SPINART)	84 hemofílicos A severos	Daño articular	NA	Calidad de vida	Correlación de calidad de vida con daño articular

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	Diseño	Población/pacientes	Intervención/exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Tehrani S 2012	RCT (comparador retrospectivo), poster	Hemofilia A: 19 profilaxis 7 a demanda	pdFVIII	Profilaxis vs a demanda	Hemartrosis	4.1 vs 6.2 hemartrosis/persona/año
Verma SP 2013	RCT, poster	Niños con hemofilia A severa: 10 profilaxis 11 a demanda	FVIII	Profilaxis vs episódico	Hemartrosis	0.17 vs 0.09 eventos/paciente/mes – 0.58 vs 0.5 hemartrosis promedio/paciente/mes p< 0.05
Berntorp E 2012	Revisión sistemática	Hemofilia A y B	NA	NA	NA	Evidencia insuficiente entre derivados de plasma y recombinantes, también para profilaxis vs a demanda, también para inhibidores.
Zhou ZY 2011	Revisión sistemática	Hemofilia con inhibidores	CCPA	rFVIIa	Cese de sangrado articular	No evidencia concluyente de aPCC vs rFVIIa

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

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

Tipo de Participantes

- Inclusión
Pacientes de cualquier edad con hemofilia

Tipo de Intervenciones

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rFVIIa

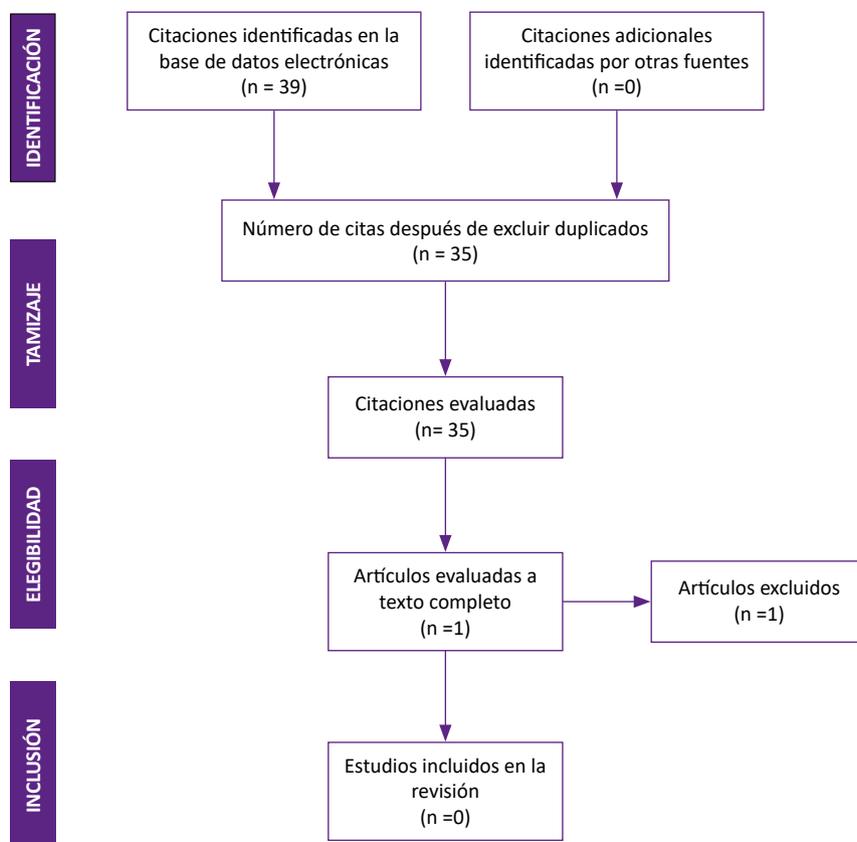
Tipo de desenlaces

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

Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.

Base de datos	Términos de búsqueda
	<ol style="list-style-type: none"> hemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] haemophilia.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] <p>Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2016> (336)</p> <p>Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2016> (5947)</p> <p>Embase <1974 to 2016 January 18> (9640)</p>
MEDLINE/EMBASE	<ol style="list-style-type: none"> 1 or 2 prophylaxis.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] treatment.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] timing.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, kf, px, rx, ui, an, tn, dm, mf, dv, kw] 3 and 4 and 5 and 6 limit 7 to yr="2010 -Current"

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

Ningún estudio fue escogido.

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

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

Tipo de Participantes

- Inclusión
 - Pacientes de cualquier edad con hemofilia

Tipo de Intervenciones

Uso de factor VIII, factor IX, CCPA, rVIIa

Tipo de desenlaces

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

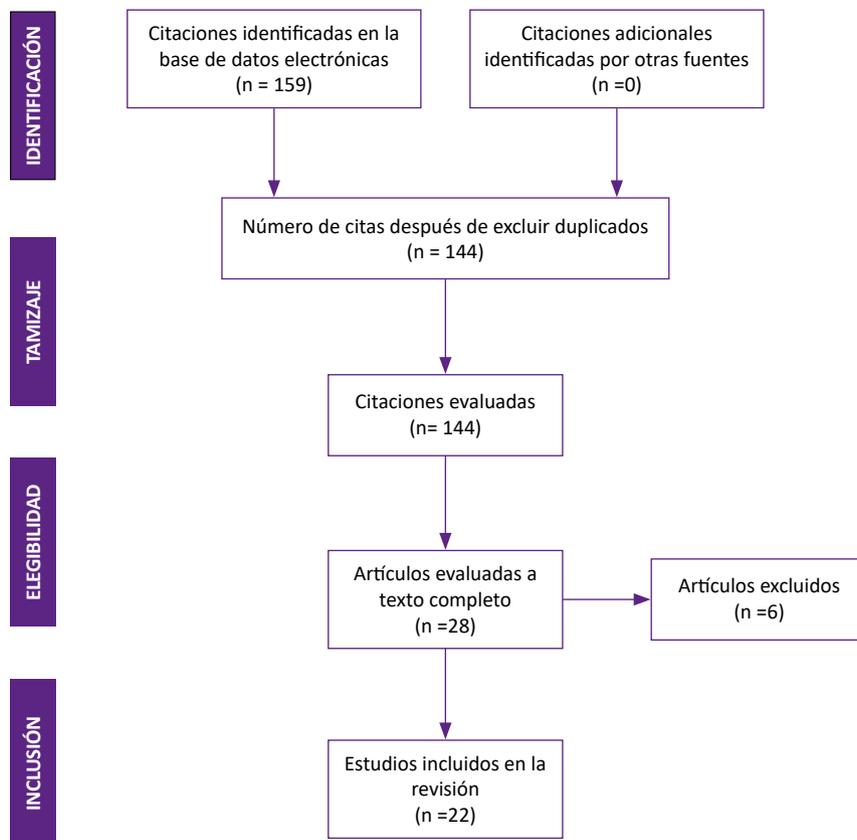
Método de búsqueda de acuerdo a base de dato biomédica.

Base de datos**Términos de búsqueda**

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

MEDLINE/EMBASE

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.						
Estudio	No de estudios incluidos	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Balkan C 2010	Serie de casos	53 cirugías en 30 pacientes hemofílicos con inhibidores (11 cirugías mayores)	rFVIIa - aPCC	NA	Necesidad de transfusión	Sin necesidad de transfusión: 94% rFVIIa 100% aPCC
Boadas A 2011	Serie de casos	12 pacientes hemofilia A con inhibidores y cirugía electiva	rFVIIa	NA	Hemostasis postoperatoria	Hemostasis postoperatoria en 89% de cirugías.
Djambas C 2015	Serie de casos	13 pacientes con hemofilia en cirugía mayor	rVIII	NA	NA	NA
Gringeri A 2011	Serie de casos	11 pacientes con hemofilia e inhibidores – 5 cirugías mayores (un niño)	FEIBA (APCC) – rFVIIa – terapia secuencial combinada	NA	Control de sangrado	Control de sangrado en 12-24h
Klamroth R 2014	Serie de casos	Hemofilia A y B severas 9: hemofilia A (A-LONG) 13 hemofilia B (B-LONG)	rFVIII Fc - rFIXFc	NA	Requerimiento de transfusion	3 casos fueron tratados, no requirieron transfusiones

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.

Estudio	No de estudios incluidos	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Mahlangu J 2015	Serie de casos	Hemofilia A. ASPIRE (seguimiento de A-LONG) – 13 cirugías mayores – 31 cirugías menores	rFVIIIc	NA	Requerimiento de medicamento	1 cirugía mayor requirió más de una dosis, 2 tuvieron sangrado, 3 menores no requirieron medicación, 2 recibieron 2 dosis y 26 1 dosis
Negrier C 2015	Serie de casos	5 cirugías mayores en hemofilia B	rIX-FP	NA	Hemostasis intraoperatoria	1 dosis mantuvo hemostasis durante cirugía
Oldenburg J 2015	Serie de casos (LEOPOLD I y II)	Hemofilia A severa: 13 cirugías mayores	BAY 81-8973 (rFVIII)	NA	Control hemostático	Buen control hemostático, no eventos adversos
Polyanskaya T 2012	Serie de casos	23 hemofilia A con inhibidores (16 cirugía mayor)	rFVIIa	NA	Hemostasia	Todos alcanzaron hemostasia buena.
Powell JS 2014	Serie de casos	23 cirugías mayores en hemofilia A y B severas	rFVIIIc, rFIXc	NA	Consumo de medicamento, pérdida de sangre pre y postoperatoria	Presentan 3 casos
Powell JS 2015	Serie de casos	Hemofilia B, B-LONG 14 cirugías mayores	rFIXc	NA	Respuesta hemostática	Respuesta hemostática excelente o buena en 100%
Rangarajan S 2011	Serie de casos	Hemofilia A con inhibidores, 26 cirugías (5 con inhibidores)	FEIBA	NA	Respuesta hemostática perioperatoria	Respuesta hemostática perioperatoria excelente o buena 78%
Santagostino E 2015	Serie de casos	Hemofilia A: 13 cirugía mayor, 21 menor	turoctocog	NA	Respuesta hemostática	Respuesta hemostática excelente o buena en 100%
Serban M 2013	Serie de casos	83 hemofilia A 13 hemofilia B	NA	NA	NA	Descriptivo
Stefanska E 2013	Serie de casos	15 pacientes con hemofilia A severa con cirugía mayor	Factane (FVIII filtrado)	NA	Respuesta hemostática	Hemostasis excelente o buena en todos, un paciente tuvo sangrado
Van Veen J 2013	Serie de casos	4 pacientes hemofilia A severa con inhibidores, 6 cirugías mayores y 2 menores	FVIIa/aPCC(FEIBA) híbrido	NA	Sangrado no quirúrgico	Sangrado no quirúrgico en 4 de las 8 cirugías. Resultado global de cirugía bueno en 100%
Zulfikar B 2013	Serie de casos	22 cirugías en 37 pacientes con Hemofilia A e inhibidores	FEIBA	NA	Respuesta hemostática	86% efectiva (92% efectiva en sangrado no quirúrgico)
Windyga J 2010	Serie de casos	25 cirugía mayor hemofilia A	Moroctocog (Xyntha, BDDrFVIII)	NA	Respuesta hemostática	Respuesta hemostática en 100% excelente o buena.
Hewson ID 2011	Revisión narrativa	Procedimientos dentales	NA	NA	NA	NA

Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia.

Estudio	No de estudios incluidos	Población/ pacientes	Intervención/ exposición	Comparación	Desenlaces	Resultados
Santagostino E 2015	Revisión narrativa	Hemofilia con inhibidores	FVII	NA	NA	NA
Shastry SP 2014	Revisión narrativa	Procedimientos dentales	NA	NA	NA	NA
Coppola 2014	Revisión sistemática	Hemofilia A o B con o sin inhibidores, cirugías mayores, cirugías menores, procedimientos dentales	Alta dosis dosis rFVIIa; ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico (antifibrinolíticos)	Baja dosis rFVIIa; placebo	Pérdida de sangre, respuesta hemostática	2 RCTs de procedimientos dentales: Reducción de sangrado y requerimiento de tratamiento de reemplazo postoperatorio en aquellos con antifibrinolíticos. 2 RCTs de cirugías mayores y menores: altas dosis de rFVIIa tienen mejor eficacia hemostática que bajas dosis. La infusión en bolo vs continua no mostró diferencias en eficacia hemostática.