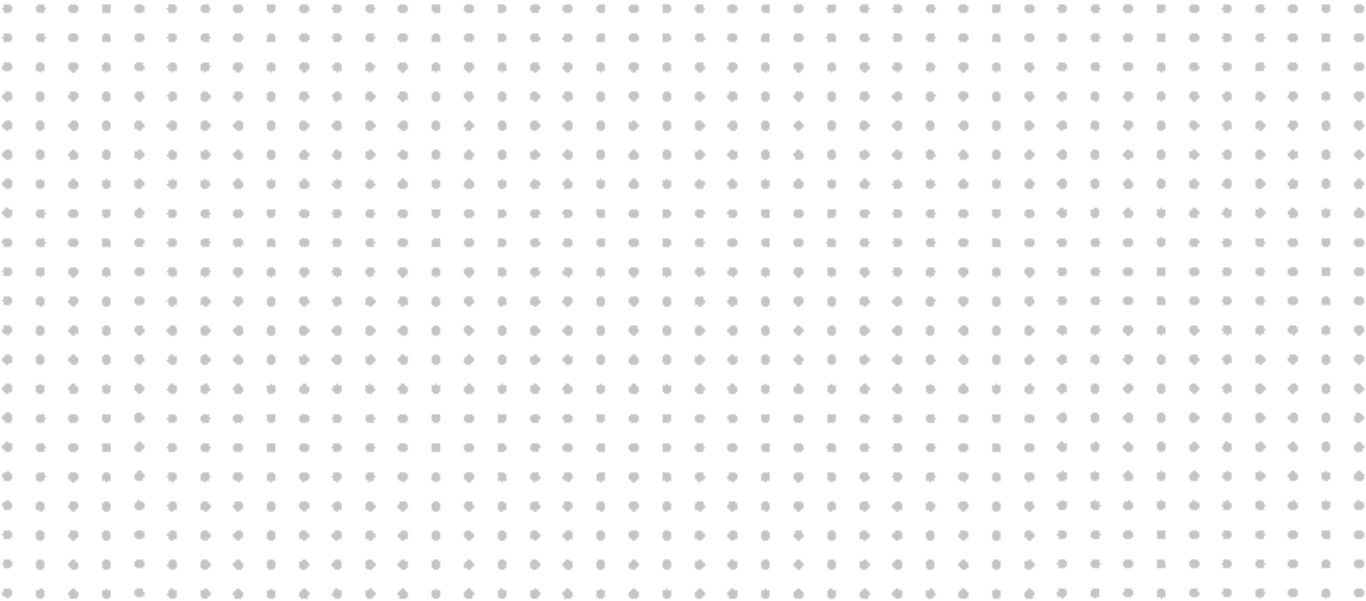




RESUMEN EJECUTIVO

Guía de Práctica Clínica de Hemofilia



VERSIÓN COMPLETA de la Guía de Práctica Clínica de Hemofilia en:
<http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/>

MINISTERIO DE SALUD. RESUMEN EJECUTIVO GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA HEMOFILIA.
SANTIAGO: MINSAL.

Fecha de publicación: 2020

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

1. RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

RECOMENDACIONES	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
En personas con hemofilia fenotipo hemorrágico, el Ministerio de Salud SUGIERE usar profilaxis (lío­filizado factor VIII o IX) en forma regular por sobre tratar sólo los eventos hemorrágicos. <i>Comentarios del panel:</i> - <i>El uso de profilaxis podría disminuir los episodios de sangrado, disminuir el daño articular, reducir el dolor y mejorar la calidad de vida.</i>	CONDICIONAL	BAJA 
En personas con hemofilia con fenotipo hemorrágico con y sin presencia de inhibidores, el Ministerio de Salud SUGIERE el uso de profilaxis con anticuerpos monoclonales por sobre profilaxis con lío­filizado factor VIII, IX o agentes bypass. <i>Comentarios del Panel:</i> - <i>Las personas con hemofilia a e inhibidores son el subgrupo de personas que podría obtener mayor beneficio del tratamiento con anticuerpos monoclonales.</i>	CONDICIONAL	BAJA 
En personas con hemofilia y hematoma de psaos, el Ministerio de Salud SUGIERE administrar dosis de ataque de lío­filizado factor VIII o IX hasta llegar a un nivel de entre 60 y 80% de factor deficitario por sobre utilizar como meta un nivel menor.	CONDICIONAL	MUY BAJA 
En personas con hemofilia y con patología dental que requiere intervención, y que han recibido lío­filizado factor VIII o IX al menos 1 hora previo al procedimiento, el Ministerio de Salud SUGIERE el uso de la técnica de anestesia local troncular por sobre el uso de técnica de anestesia infiltrativa. <i>Comentarios del panel</i> - <i>Con un tratamiento profiláctico adecuado es posible realizar cualquier técnica de anestesia troncular sin riesgos de sangrado mayor.</i>	CONDICIONAL	BAJA 
En personas mayores de 15 años con hemofilia con presencia de inhibidores, el Ministerio de Salud SUGIERE usar inmunotolerancia por sobre no usarla. <i>Comentarios del panel:</i> - <i>La evidencia disponible proviene de estudios realizados en niños. en esta población, la inmunotolerancia probablemente disminuye el riesgo de hemorragia. el panel considera que, si bien el efecto pudiera ser menor en la población adulta, su uso</i>	CONDICIONAL	MUY BAJA 

<i>aún podría asociarse a un beneficio importante para los pacientes.</i> - <i>El uso de inmunotolerancia pudiera requerir infusión endovenosa diaria. pacientes con síntomas importantes que afecten su calidad de vida probablemente elegirían la inmunotolerancia. en cambio, pacientes con inhibidores, pero con pocos síntomas, pudieran preferir no utilizarla.</i> - <i>La principal barrera para la implementación de esta recomendación es el alto costo de la inmunotolerancia en personas adultas.</i>		
En personas con hemofilia con hemorragia de cuello y boca, el Ministerio de Salud RECOMIENDA administrar dosis de ataque de liofilizado factor VIII o IX hasta llegar a un nivel de entre 60 y 80% de factor deficitario por sobre utilizar como meta un nivel menor. <i>Comentario del panel:</i> - <i>La hemorragia de cuello y boca es una complicación potencialmente fatal en las personas con hemofilia, dado que puede comprometer rápidamente la vía aérea. considerando la alta letalidad asociada a la hemorragia de cuello y boca, y el potencial efecto beneficioso de los liofilizados, el panel emitió una recomendación fuerte en favor de la intervención. esta recomendación es concordante con las situaciones excepcionales que permiten una recomendación fuerte en contexto de certeza de la evidencia baja o muy baja de acuerdo con las reglas GRADE-MINSALI.</i>	FUERTE	MUY BAJA 
En personas con hemofilia, el ministerio de salud sugiere que los procedimientos invasivos y las intervenciones quirúrgicas sean efectuadas en centros especializados en el manejo de personas con hemofilia por sobre a que sean realizados en centros no especializados. <i>Comentarios del panel:</i> - <i>Los procedimientos o intervenciones quirúrgicas con bajo riesgo de hemorragia pudieran ser realizados en centros no especializados que cuenten con disponibilidad de factor viii o ix. por el contrario, personas que requieren intervenciones con alto riesgo de hemorragia probablemente van a tener una mejor evolución en centros especializados.</i> - <i>Para la decisión final, los potenciales beneficios del tratamiento en centros especializados debieran ser sopesados con los riesgos derivados del traslado y la posibilidad de que se retrase un tratamiento efectivo.</i>	CONDICIONAL	MUY BAJA 

En personas con hemofilia con articulación diana y/o sinovitis crónica, el Ministerio de Salud SUGIERE realizar una sinoviortesis radioisotópica por sobre realizar una sinovectomía quirúrgica. <i>Comentarios del panel:</i> <i>Si bien la sinoviortesis radioisotópica puede ser una mejor opción terapéutica, en la actualidad, este procedimiento sólo está disponible en algunos centros de salud en nuestro país, dado que requiere de recursos humanos capacitados, infraestructura e insumos específicos poco habituales (como, por ejemplo, el radioisótopo que debe ser importado).</i>	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○
En personas con hemofilia y hematomas musculares o hemartrosis, el Ministerio de Salud SUGIERE realizar una ecografía previa al alta por sobre no realizarla. <i>Comentarios del panel:</i> - <i>En la actualidad la falta de equipos y profesionales capacitados en realizar ecografías músculo-esqueléticas podría limitar la implementación de esta recomendación.</i>	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○
En personas con hemofilia con hemorragia con riesgo vital, como por ejemplo hemorragias del sistema nervioso central o hemorragias digestivas significativas, el Ministerio de Salud RECOMIENDA administrar dosis de ataque de liofilizado factor VIII o IX hasta llegar a un nivel de entre 80 y 100% de factor deficitario por sobre un nivel menor a 80%. <i>Comentarios del panel:</i> - <i>Considerando la alta letalidad de una hemorragia masiva o del sistema nervioso central en personas hemofílicas y el potencial efecto beneficioso de los liofilizados, el panel emitió una recomendación fuerte en favor de la intervención. esta recomendación es concordante con las situaciones excepcionales que permiten una recomendación fuerte en contexto de certeza de la evidencia baja o muy baja de acuerdo con las reglas GRADE-MINSAL.</i>	FUERTE	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○
En personas con hemofilia e inhibidores alto-respondedores con alto título cursando evento hemorrágico agudo, el Ministerio de Salud sugiere usar agentes bypass por sobre usar liofilizado factor VIII o IX.	BUENA PRÁCTICA CLÍNICA	

Las recomendaciones fueron formuladas durante el 2019 - 2020 utilizando el sistema GRADE.

1. DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA O CONDICIÓN DE SALUD

Definición y antecedentes

La hemofilia es una enfermedad genética ligada al cromosoma X que se expresa por una disminución de Factor de coagulación VIII (hemofilia A) o del Factor IX (hemofilia B) y su principal manifestación clínica es la hemorragia. (1–3). Dado que estas proteínas (nadie utiliza el término glucoproteínas) plasmáticas tienen un papel esencial en la coagulación, las falencias de estos factores causan una generación disminuida y retraso de trombina, dando lugar alteraciones en la formación de coágulos que conducen a diátesis hemorrágica (3). Estos defectos están asociados con episodios de sangrado que afectan tejidos blandos, articulaciones y músculos. Las hemorragias repetidas provocan artropatía, con pérdida del movimiento articular (3,4).

En general, la hemofilia se hereda, pero hasta un tercio de los casos son esporádicos, es decir se manifiesta en personas donde no hay antecedentes familiares de hemofilia debido a una mutación genética *de novo* (1).

- **Factores de riesgo:**

El mayor factor de riesgo de presentar la enfermedad es el tener antecedentes familiares con este trastorno como ocurre en cualquier patología de origen genético. Otros factores de riesgo se relacionan con un diagnóstico tardío, diagnóstico erróneo y tratamiento inadecuado lo que puede provocar morbilidad y daño irreversible(4).

- **Criterios clínicos de sospecha**

Los criterios de sospecha clínica son:

- Persona de cualquier edad con hemorragias espontáneas o desproporcionadas al evento traumático.
- Presencia de hematomas o equimosis
- Antecedentes familiares línea materna (primos, tíos, hermanos)
- Episodios de hemorragia exagerada, hemartrosis, hematomas y equimosis desproporcionadas y hematuria.
- Prueba de coagulación TTPA prolongado

Se debe tener en consideración:

- Un 30% de los que presentan esta patología no presentan antecedentes familiares conocidos.
- Los hematomas y equimosis de diversa cuantía, no siempre están relacionados a trauma.
- Las manifestaciones clínicas en la hemofilia se correlacionan directamente con el nivel de FVIII o FIX, por lo tanto pacientes con hemofilia leve pueden ser diagnosticados en la edad adulta especialmente en relación ante sangrados por cirugías o traumatismos
- Las mujeres también pueden padecer de hemofilia. Este porcentaje corresponde a aquellas portadoras con FVIII y FIX bajo lo normal (8).

- **Exámenes de laboratorio ante la sospecha de la enfermedad**

- Hemograma con recuento de plaquetas
- Tiempo de protrombina
- Tiempo de Tromboplastina parcial Activado
- Pruebas de mezclas para el PT y el PTT
- Tiempo de trombina
- Actividad de factor VIII
- Actividad de factor IX
- Actividad de FV, FVII, FX, FXI, FXII, FXIII
- Estudio de fibrinógeno
- Estudio de inhibidores que incluye determinación de UB
- Antígeno de von Willebrand (vWF-Ag)
- Actividad de von Willebrand
- Análisis de los multímeros de von Willebrand
- Estudio de agregación con dosis bajas de ristocetina
- Estudio de agregación plaquetaria.
- Estudio de lisis de coagulo

- **Diagnóstico diferencial:**

Todas las enfermedades congénitas y adquiridas que producen sintomatología hemorrágica deben incluirse en el diagnóstico diferencial de hemofilia. Dentro de éstas tenemos la enfermedad de von Willebrand, déficit de otros factores de coagulación II, V, VII, X, IX, XII, XIII, fibrinógeno y disfunciones plaquetarias. Algunas formas leves de hemofilia se diagnostican en edad adulta por lo que también deben incluir dentro del diagnóstico diferencial la hemofilia adquirida y déficit adquirido de otros factores de coagulación.

La presencia de inhibidores no neutralizantes debe ser considerada a cualquier edad en el diagnóstico diferencial del laboratorio.

Existen otras enfermedades que no se relacionan con alteraciones de la hemostasia y que también pueden sugerir una hemofilia como son síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de maltrato infantil.

Clasificación

Se reconocer tres niveles de gravedad de la enfermedad que están dados por el porcentaje de presencia de factor deficiente y con los cuales generalmente existe correlación clínica (Tabla 1) (8).

Tabla 1 Clasificación Hemofilia (8).

Clasificación	Nivel de Factor %	Manifestación Clínica
Grave	< 1 %	Hemorragia espontánea de articulaciones y músculos.
Moderada	1 a 5 %	Hemorragia espontánea ocasional. Sangrado severo con trauma o cirugía.
Leve	5 a 40%	Hemorragia severa con trauma o cirugía mayor.

Tratamiento

El tratamiento principal es la terapia de reemplazo (también conocida como terapia de sustitución), es decir, la administración del factor de coagulación deficiente para lograr una hemostasia adecuada(1,3). El tratamiento a pedido es la infusión del factor de coagulación deficiente en el momento del sangrado. La dosis adecuada, la frecuencia y el número de infusiones de concentrado dependen del tipo y la gravedad de la hemorragia(3).

Por otro lado la profilaxis es parte clave del manejo de este tipo de patología, basándose en un tratamiento endovenoso de concentrado de factor para prevenir el sangrado y la destrucción de las articulaciones, con el objetivo de preservar la función musculoesquelética normal (3). Aunque la profilaxis se ha convertido claramente en el enfoque estándar en países con un suministro suficiente de concentrados de factor, persisten muchas incertidumbres con respecto a la edad ideal para comenzar el tratamiento. También existe incertidumbre en relación al régimen de dosificación óptimo tanto al inicio como más tarde en la vida, teniendo en cuenta la actividad física; adaptación individualizada de regímenes de dosificación, que implica monitoreo de laboratorio; y resultados a largo plazo (3,8).

Epidemiología

A nivel mundial, la prevalencia de la hemofilia A es de alrededor de 1 en 5000 nacimientos masculinos, y 1 de cada 30 000 nacimientos masculinos por hemofilia B (3) Estas cifras son similares en todo el mundo, independientemente de su ascendencia u origen étnico.

La hemofilia tiene una frecuencia estimada de aproximadamente uno de cada 5.000 a 10.000 nacidos vivos (8). Estimaciones realizadas por la Federación Mundial de Hemofilia en el sondeo mundial anual del 2017, indican que el número de personas con esta enfermedad alcanza a los 196.706 (9).

La presentación más común es la hemofilia A que representa un 80% del total de la población hemofílica (2). La hemofilia generalmente afecta a los hombres en el lado materno. Sin embargo, los genes F8 y F9 son propensos a nuevas mutaciones, y hasta 1 de 3 de todos los casos son el resultado de una mutación espontánea donde no hay antecedentes familiares previos(8).

Un informe publicado el año 2018 por la misma institución de un total del 1181 pacientes de 29 centros adscritos describieron que de su población 997 personas (84%) tenían diagnóstico de hemofilia tipo A y 179 personas (15.2%) Hemofilia B y menos de un 1% de origen desconocido. Respecto a la edad de manejo clínico un 53.2% lo inicia antes de los 18 años y 46.8% sobre los 18 años. Respecto a la severidad del total de pacientes con hemofilia A un 54% es de tipo severa un 28% moderada y un 13% leve, con un 5% desconocida. Mientras que la hemofilia B 37% es severa un 44% moderada y un 17% leve, dejando un 2% con clasificación desconocida(9).

En Chile de acuerdo a un levantamiento descriptivo efectuado el 2017 se reportó cerca de 1700 personas con diagnóstico confirmado de hemofilia, con una distribución etaria concentrada principalmente entre los 19 y 44 años representando el 49% del total de los hemofílicos tipo A y 52% hemofílicos tipo B (10). El 62% de las personas con hemofilia

presentan hemofilia leve; 12% hemofilia moderada; 26% hemofilia grave. Dentro de esta población existe un porcentaje que presenta en forma espontánea desarrollo de anticuerpos contra la terapia de reemplazo (concentrados de FVIII y FIX) alcanzando en nuestro país durante una prevalencia de 7.9% (10).

2. OBJETIVO Y ALCANCES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Objetivo General: Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible acerca del manejo de personas con hemofilia abordando principalmente tratamiento médico, quirúrgico y rehabilitación.

Tipo de pacientes y escenario clínico: Personas con hemofilia que reciben atención en el nivel secundario y terciario de salud en el sector público y privado de salud.

Usuarios de la Guía: Todos los profesionales de salud con responsabilidades en el manejo clínico de personas con Hemofilia: médicos/as hematólogos/as, pediatras, internistas, traumatólogos/as, fisiatras, kinesiólogos/as, odontólogos/as, médicos/as de atención primaria y unidades de emergencia, enfermeros/as, tecnólogos/as médicos, entre otros.

3. MÉTODOS

Para la elaboración de esta Guía se constituyó un **equipo elaborador** compuesto por: un coordinador temático, metodólogos, responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia, expertos clínicos, referentes del Ministerio de Salud y del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y, cuando fue posible, pacientes.

Ver más detalle en [Equipo Elaborador y declaración de potenciales conflicto de intereses - Guía Hemofilia 2019](#)

Para la actualización de la Guía de Práctica Clínica de Hemofilia, se realizó una revisión de vigencia de recomendaciones claves de la Guía Clínica Hemofilia año 2013, con el objetivo de identificar las recomendaciones que proponen una acción concreta y que, según la experiencia clínica y el conocimiento de la evidencia actualmente disponible de los miembros del equipo elaborador de la guía (grupo de profesionales convocados), son prácticas que producen más beneficio que daño en la población y no están en desuso.

Tabla N° 1: Recomendaciones vigentes al 2019 de la Guía Clínica Hemofilia año 2013

En el tratamiento de la hemofilia se deben utilizar liofilizados de factor VIII o IX según corresponda la clasificación de la enfermedad.

Se recomienda realizar tratamiento domiciliario, ya que este es ampliamente aceptado por el paciente, mejora su calidad de vida y permite iniciar más precozmente el tratamiento lo que incide en menores días de terapia y menor daño articular.

En la hemorragia grave con riesgo vital inmediato del sistema nervioso central, se debe iniciar la terapia de reemplazo inmediatamente con dosis de ataque, antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se tuviera.
El manejo de la hemorragia digestiva es similar a la de personas sin hemofilia. Sin embargo, antes del traslado y de cualquier procedimiento se debe iniciar la terapia de reemplazo y coadyuvante.
En la hemartrosis aguda inicial se debe aumentar el factor en 40 - 60 % (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30 a 50 UI/kg dosis en hemofilia B).
Se recomienda realizar kinesioterapia con ejercicios activos y entrenamiento propioceptivos hasta minimizar signos de sinovitis y adecuada movilidad articular en la hemartrosis aguda inicial.
Se recomienda realizar punción evacuadora en hemartrosis aguda y recidivante en articulaciones que están a tensión y son muy dolorosas previo uso de tratamiento sustitutivo en dosis de ataque, con el objeto de disminuir el daño provocado por la persistencia de contenido hemático y para tratar el dolor.
En el hematoma agudo muscular inicial se recomienda elevar Factor a 40 a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 30 a 50% en hemofilia B.
Se recomienda realizar diagnóstico con TAC del hematoma del psoas.
La dosis de ataque de la hematuria alta se debe realizar para elevar Factor deficitario a 20 a 50%, pudiendo requerirse una segunda o tercera dosis en un intervalo de 12 a 24 horas en hemofilia A y cada 24 horas, en hemofilia B. El reemplazo del factor siempre debe estar acompañado de hidratación vigorosa.
Los agentes antifibrinolíticos están CONTRAINDICADOS en el tratamiento de la hematuria alta por riesgo de obstrucción ureteral.
Para confirmar la presencia de inhibidores y cantidad de títulos de inhibidores se debe realizar un examen de laboratorio llamado ensayo Bethesda con la modificación de Nijmegen el cual debe ser realizado en un centro con experiencia, especializado en hemofilia.
El tratamiento actual para la erradicación de los inhibidores en niños es la Inmunotolerancia (IT).

Ver más detalle en [Informe de Vigencia de Recomendaciones de la Guía Anterior 2013](#)

Posteriormente se realizó la **Definición y Priorización de las Preguntas para la actualización**. El equipo elaborador planteó todas las potenciales preguntas, definiendo claramente la población, intervención y comparación. Luego de un proceso de evaluación se definió que para la presente actualización se responderán las siguientes preguntas:

2. En personas con hemofilia fenotipo hemorrágico ¿Se debe “usar de profilaxis (lío filizado factor VIII o IX)” en comparación a “tratar solo los eventos hemorrágicos”?

3. En personas con hemofilia con fenotipo hemorrágico con y sin inhibidores ¿Se debe “usar de profilaxis con anticuerpos monoclonales de uso en hemostasia” en comparación a “usar de profilaxis (lío filizado factor VIII, IX o agentes bypassante)”?
4. En personas con hemofilia con hematoma del psoas ¿Se debe “administrar dosis de ataque de lío filizado factor VIII o IX hasta llegar al menos 80% de factor deficitario” en comparación a “administrar dosis de ataque de lío filizado factor VIII o IX menor al 80%”?
5. En personas con hemofilia que han recibido lío filizado factor VIII o IX con patología dental inmediatamente previo (1 hr) al procedimiento ¿Se debe “usar anestesia local troncular” en comparación a “usar anestesia infiltrativa”?
6. En personas mayores de 15 con hemofilia con inhibidores ¿Se debe “usar inmunotolerancia para erradicar inhibidores” en comparación a “no usar”?
7. En personas con hemofilia con hemorragia de cuello y boca ¿Se debe “administrar dosis de ataque de lío filizado factor VIII o IX hasta llegar entre el 60% y 80% de factor deficitario” en comparación a “administrar dosis de ataque de lío filizado factor VIII o IX menor al 60%”?
8. En personas con hemofilia que serán sometidas a procedimientos invasivos ¿Se debe “realizar la intervención quirúrgica en establecimientos que cuenten con equipos de profesionales especialistas y laboratorio en hemofilia” en comparación a “realizar la intervención con equipos no especializados en hemofilia”?
9. En personas con hemofilia con articulación diana y /o sinovitis crónica ¿Se debe “realizar sinoviortesis radioisotópica” en comparación a “realizar sinovectomía quirúrgica”?
10. En personas con hemofilia y hematomas musculares y hemartrosis ¿Se debe “realizar ecografía previa al alta” en comparación a “no realizar”?
11. En personas con hemofilia y hemorragias de riesgo vital como del SNC o digestiva ¿Se debe “administrar dosis de ataque de lío filizado factor VIII o IX hasta llegar entre el 80% y 100% de factor deficitario” en comparación a “administrar dosis de ataque de lío filizado factor VIII o IX menor al 80%”?

Ver más detalle en [Informe de Priorización de preguntas - Guía 2019](#)

Elaboración de recomendaciones

Las recomendaciones de esta Guía fueron elaboradas de acuerdo al sistema “*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*” (GRADE)¹. Para cada una de las preguntas seleccionadas, se realizó la búsqueda y la síntesis de evidencia respecto de:

1. Efectos deseables e indeseables de la intervención versus comparación: La síntesis de evidencia se realizó con el formato de Tabla de Resumen de Hallazgos GRADE (Summary of Findings - SoF) cuando fue posible.
2. Valores y preferencias de los pacientes respecto a la intervención versus comparación.
3. Costos de la intervención y comparación.
4. Costo efectividad de la intervención versus comparación.

¹ Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Dec 3];66(7):719–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312392>

Ver más detalle en [Recomendaciones GRADE](#)

El grupo elaborador formuló las recomendaciones considerando su experiencia clínica o personal, la evidencia respecto a los desenlaces de interés (por ejemplo: mortalidad, días de hospitalización, calidad de vida, etc.), los valores y preferencias de los pacientes, la viabilidad de implementación, y el uso de recursos.

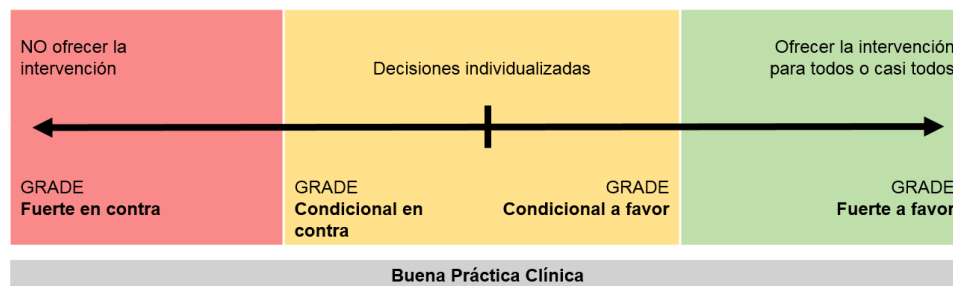
Para asegurar la permanente **vigencia de las recomendaciones** de esta Guía, se generó un sistema de alerta que identifica periódicamente estudios que dan respuesta a las preguntas formuladas.

Para mayor detalle consultar [Guía de Práctica Clínica 2019 versión extensa](#).

4. CÓMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES

El sistema GRADE distingue la dirección de la recomendación, su fuerza y la certeza de la evidencia sobre la cual se realiza la recomendación

Grado de la recomendación



Las recomendaciones fuertes y condicionales deben interpretarse de la siguiente manera:

FUERTE: Indican que existe una alternativa claramente superior, por lo que seguir la recomendación es la conducta más apropiada en TODAS o CASI TODAS LAS CIRCUNSTANCIAS O CASOS. Salvo casos muy justificados, la gran mayoría de las personas deberían recibir el curso de acción recomendado.

Este tipo de recomendación puede ser Fuerte a Favor o Fuerte en Contra de la intervención.

CONDICIONAL: Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la MAYORÍA DE LOS CASOS, pero se requiere considerar y entender la evidencia de efectos, valores y preferencias, costos y disponibilidad de recursos en que se sustenta la recomendación. Estas recomendaciones se generan cuando existe incertidumbre respecto de cuál alternativa resulta mejor, por lo tanto, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintas personas o circunstancias. Para aplicar una recomendación condicional puede ser importante conversar con la persona los potenciales beneficios y riesgos de la intervención propuesta, y tomar una decisión en conjunto que sea coherente con las preferencias de cada persona.

Este tipo de recomendación puede ser **Condicional a Favor** o **Condicional en Contra** de la intervención.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Son recomendaciones excepcionales relacionadas con intervenciones que corresponden a estándares mínimos y necesarios para la atención en salud para las cuales no es necesario realizar una búsqueda de evidencia.

Estas recomendaciones estarán categorizadas como **Buenas Prácticas Clínicas**.

Certeza de la evidencia

El concepto de certeza de la evidencia se refiere a la confianza que se tiene en que los estimadores del efecto son apropiados para apoyar una recomendación determinada. El sistema GRADE propone cuatro niveles de certeza en la evidencia:

Certeza	Definición
Alta ⊕⊕⊕⊕	Existe una alta confianza de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación.
Moderada ⊕⊕⊕○	Existe una confianza moderada de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación.
Baja ⊕⊕○○	Existe incertidumbre respecto de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación, ya sea porque existe poca evidencia o porque esta tiene limitaciones.
Muy baja ⊕○○○	Existe considerable incertidumbre respecto de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación, ya sea porque existe muy poca evidencia o porque esta tiene limitaciones importantes.

Ver más detalle en [Manual metodológico Desarrollo de Guías de Práctica Clínica](#).

5. EQUIPO ELABORADOR

El equipo elaborador que ha participado de la presente actualización es responsable, según sus competencias, del conjunto de las preguntas y recomendaciones formuladas.

Coordinación	Clínica: Verónica Soto Arellano. Pediatra Hemato-Oncóloga. Hospital Roberto del Río
	Temática: Carolina Neira Ojeda. Enfermera-Matrona. Departamento de Enfermedades no Transmisibles. Ministerio de Salud
Metodólogos	Coordinadora: Paloma Herrera Omegna. Kinesióloga. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud
	Apoyo: Eduardo Quiñelen Rojas y Paula Nahuelhual Cares. Kinesiólogo y kinesióloga. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud
	Asesor: Ignacio Neumann Burotto. Médico Internista. GRADE Working Group. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud

Panel de expertos

Ana María Merello Molina	Kinesióloga. División de Gestión de la Red Asistencial. Ministerio de Salud
Andrés Oyarzún Tejeda	Cirujano Ortopédico y Traumatólogo. Hospital San José
Carlos Cruz Montecinos	Kinesiólogo. Hospital San José
Christine Rojas Hopkins	Hematóloga. Hospital Gustavo Fricke
Claudia Bravo Ogaz	Tecnóloga Médica. Hospital Roberto del Río
Daniela Cortez Salazar	Pediatra Hemato-Oncóloga. Hospital Roberto del Río
Felipe Espinoza Chacur	Pediatra Hemato-Oncólogo. Hospital Clínico San Borja Arriarán
Felipe Contreras Sepúlveda	Kinesiólogo/Paciente. Sociedad Chilena de Hemofilia
Ismael Espinosa Campos	Paciente. Sociedad Chilena de Hemofilia
Jose Luis Lamas Castellanos	Pediatra Hemato-Oncólogo. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río
Juan Morales Muñoz	Médico Familiar. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río
Luisa Araneda Moya	Cirujana Dentista - Odontopediatra. Hospital Roberto del Río

María del Rosario Silva Cruz	Pediatra Hemato-Oncóloga. Hospital Luis Calvo Mackenna
María Isabel Bustos Gutiérrez	Hematóloga. Hospital Barros Luco Trudeau
María Teresa Soto Verdejo	Kinesióloga. Departamento de Coordinación de Garantía y Prestaciones en Salud. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud
María Ximena Sotomayor Cattelain	Kinesióloga. Hospital Roberto del Río
Pamela Zúñiga Contreras	Pediatra Hemato-Oncóloga. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile
Patricio Morales Bencini	Traumatólogo Infantil. Hospital Roberto del Río
Rommy Ortiz López	Psicóloga. Hospital Roberto del Río
Ximena Valladares Ticona	Hematóloga. Hospital del Salvador

Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia

Epistemonikos Foundation¹	Búsqueda de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones
Centro de evidencia UC¹	Gabriel Rada Giacaman; Luis Ortiz Muñoz; y Macarena Morel Marambio: Francisca Verdugo Paiva; Rocío Bravo Jeria. Elaboración de tablas de síntesis de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones
Eduardo Quiñelen Rojas²	Valores y preferencias de los pacientes
Felipe Vera Chandía² Lucy Kuhn Barrientos²	Evaluaciones económicas de las intervenciones
Wanda Alegría Mora³	Costos en Chile de las intervenciones
Paula Nahuelhual²	Informes de Costos

¹ La búsqueda de evidencia fueron externalizadas del Ministerio de Salud a través de licitación pública y adjudicada a las empresas señaladas.

² Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud.

³Departamento Desarrollo de Productos. Fondo Nacional de Salud (FONASA).

Diseño, edición, desarrollo y mantención plataforma web

Miguel Contreras Torrejón	Ingeniero Informático. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud
----------------------------------	---

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

Del total de integrantes del equipo elaborador las siguientes personas declararon potenciales de conflictos de interés:

- **Carlos Cruz Montecinos**, Novonordisk y Takeda. Honorarios por charlas en jornadas educativas. Grant para completar proyecto de Doctorado.
- **Christine Rojas Hopkins**, Invitación a congreso: Novonordisk, Roche, Takeda, Pfizer. Fee por presentación (en septiembre) Novonordisk (hemofilia adquirida) Roche (linfoma). Principal investigator (Mieloma, linfoma LMC y PTI) Novartis, Takeda.
- **Daniela Cortez Salazar**, Apoyo en asistencia a congresos o reuniones científicas: Novonordisk, CLS Behring, Roche, Grifols, Shire. Honorarios por charlas científicas: Novonordisk. Honorarios por participación en " Advisory Board" (consejos asesores): Roche y CLS Behring.
- **Felipe Espinoza Chacur**, Remuneraciones puntuales en conferencias, clases y panel de expertos con Laboratorio Shire, CSL Behring, Octapharma, Roche y Novonordisk. Apoyo en pasajes e inscripción en congresos con laboratorios Kedrion, Grifols, Octapharma, CSL Behring, Shire, Roche. Investigador principal en estudio en mi centro de Laboratorio Bayer de Factor VII activado Recombinante.
- **Felipe Contreras Sepúlveda**, Desarrollo de Jornadas educativas para la comunidad de Hemofilia, pacientes y profesionales de la salud, multifinanciado por la industria farmacéutica (Novonordisk, Roche, Takeda-Shire, Grifols). Participación como profesional de la salud, en Congreso Mundial de Hemofilia, financiado por Lab. Novonordisk. Becario programa AFFIRM, Global Blood Disorder Foundation, Bayer.
- **Ismael Espinosa Campos**, Sociedad Chilena de Hemofilia.
- **Jose Luis Lamas Castellanos**, Pfizer, Novo nordisk, Takeda, Roche.
- **Juan Morales Muñoz**, Advisory board: Biomarin, Novonordisk. Speaker: Roche, Novonordisk Congresos: Baxter, Pfizer, Grifols. Estudios Clínicos: Baxter, Pfizer.
- **María del Rosario Silva Cruz**, Sociedad Chilena de Hematología.
- **María Isabel Bustos Gutiérrez**, participación en Advisor Board para laboratorio Novonordisk
- **Ximena Valladares Ticona**, asistencia a cursos y congresos con financiamiento de laboratorios farmacéuticos (Roche, Novartis, Pfizer, Tecnofarma, Lkm, Gador, Novonordisk, Behring). Advisory Board: Roche y Novonordisk.

Luego de analizar las declaraciones de los participantes, el equipo elaborador decidió no limitar la participación de estos colaboradores.

Referencias

1. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica AUGÉ: Hemofilia. 2013.
2. Informe de la Federación Mundial de Hemofilia: Sondeo Mundial Anual 2017. 2017.
3. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Vol. 388, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2016. p. 187–97.
4. MINSAL 2013. Guía Práctica Clínica Hemofilia .
5. NAGEL K, WALKER I, DECKER K, CHAN AKC, PAI MK. Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and B patients. Haemophilia [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2020 Feb 17];17(6):872–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2516.2011.02506.x>
6. Santagostino E, Fasulo M. Hemophilia A and Hemophilia B: Different Types of Diseases? Semin Thromb Hemost [Internet]. 2013 Sep 8 [cited 2020 Feb 17];39(07):697–701. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1353996>
7. Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. Haemophilia [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Feb 17];20(6):747–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/hae.12470>
8. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1).
9. WORLD BLEEDING DISORDERS REGISTRY 2018 DATA REPORT WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA Mission 2 Source of data 2 Acknowledgements 2.
10. World Bleeding Disorders Registry - World Federation of Hemophilia [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>