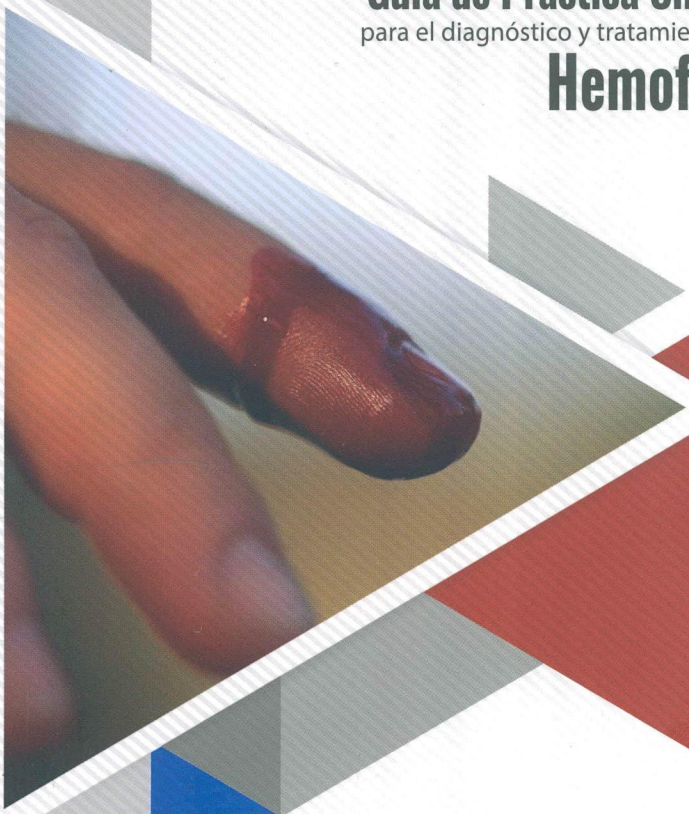
GPC

Guía de Práctica Clínica
para el diagnóstico y tratamiento de
Hemofilia



EsSalud

Trabajando para todos los peruanos

IETSI EsSalud | INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N°1
Setiembre 2016

SEGURO SOCIAL DE SALUD ESSALUD

Gabriel del Castillo Mory
Presidente Ejecutivo, EsSalud

María del Carmen Valverde Yabar
Gerenta General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

Patricia Pimentel Álvarez
Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga
Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Lely Solari Zerpa
Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Víctor Suarez Moreno
Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz
Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Grupo elaborador

- Maribel Trujillo Cerna, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Celina Herrera Cunti, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Rommel Yanac Avila, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Walter Ormeño Apaza, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Saúl Mendoza Ordoñez, Sociedad Peruana de Hematología, Lima
- Nancy Loayza Urcia, Sociedad Peruana de Hematología, Lima
- Carlos Delgado Silva, Hospital Dos de Mayo, MINSA
- David Díaz Robles, Hospital Dos de Mayo, MINSA
- Adrián V. Hernández, Consultor Metodológico
- Alejandro Piscoya Rivera, Consultor Metodológico
- Víctor Suárez Moreno, IETSI
- Raúl Timaná Ruiz, IETSI

SOCIAL DE SALUD
BIBLIOTECA
1485

Revisión

- Juan Ramón Navarro Cabrera, Presidente de la Sociedad Peruana de Hematología

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

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

Guía de Práctica Clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia. Guía en Versión Extensa. GPC N°1. Perú, Julio 2016.

Agradecimientos

Sra. Rosario Torres Salas

Datos de contacto

Victor Suárez Moreno. Correo electrónico: victor.suarezm@essalud.gob.pe. Teléfono: +511-2656000, Anexo 2349

EsSalud
Humanizando el Seguro Social

IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

RESOLUCION DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN N° 32 -IETSI-ESSALUD-2016

Lima,
27 SEP 2016

VISTOS:

La Carta N° 243-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2016 mediante la cual se eleva para su aprobación la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia" elaborado por la Gerencia de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y;

CONSIDERANDO:

Que, de conformidad con el numeral 1.2 del artículo 1° de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, ESSALUD tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social de Salud;

Que, el Artículo 5° del reglamento de la referida ley, aprobado por Decreto Supremo N° 002-99-TR, señala que ESSALUD desarrolla una permanente incorporación tecnológica y avances científicos mediante el establecimiento de políticas que prioricen la calidad total de todos los procesos, con el fin de prestar al beneficiario un eficiente servicio;

Que, de conformidad con su Reglamento de Organización y Funciones, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N°152-PE-ESSALUD-2015 el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) tiene entre sus funciones generales evaluar y aprobar guías de práctica clínica, así como elaborar las mismas en caso se traten de temas priorizados en ESSALUD;

Que, la Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA aprobó la NTS N° 117- MINSA/DGSP - V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuyo objetivo es establecer el marco normativo para estandarizar los procesos de elaboración y el uso de Guías de Práctica Clínica que aprueba el Ministerio de Salud;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica" cuyo objetivo es estandarizar la metodología para la generación de GPC en los establecimientos de salud públicos del Sector Salud a través de un marco y herramientas metodológicos necesarios, que permitan la elaboración de una GPC de calidad, basada en la mejor evidencia disponible;

Que, con la finalidad de adecuar la norma y documento técnico señalados en los considerandos precedentes, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación N°12-IETSI-ESSALUD-2016 se aprobó la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD";

EsSalud
Humanizando el Seguro Social

IETSI

RESOLUCION DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN N° 32 -IETSI-ESSALUD-2016

Que, corresponde a la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, entre otras funciones, elaborar o adoptar y proponer la aprobación de las guías de práctica clínicas priorizadas según lo señalado en el inciso f) del artículo 16° de su Reglamento de Organización y Funciones;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 009-IETSI-ESSALUD-2016 se aprobó la conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica para Hemofilia;

Que, concluido el trabajo realizado por el referido grupo elaborador, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante carta de vistos, ha remitido el documento final de la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia" en su versión extensa, corta y anexos;

Que, la referida guía ha sido desarrollada de conformidad con las norma técnica sectorial para la elaboración y uso de guías de práctica clínica y la metodología aprobada para su aplicación, así como de acuerdo con la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD";

Que, corresponde a la Dirección del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), aprobar el documento propuesto a fin de ser implementado en Essalud a nivel nacional;

Estando a lo propuesto y a las funciones asignadas;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR la** "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia" en su versión extensa, corta y anexos, que forma parte de la presente resolución.
2. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, se encargue de su difusión a nivel nacional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

VICTOR ALEJANDRO DONAYRE ZEGARRA
Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI - EsSalud

NTE 9300 16/129

Tabla de Contenido

I. Finalidad 7
II. Objetivos 7
III. Ámbito de aplicación 7
IV. Proceso o procedimiento a estandarizar 7
V. Consideraciones Generales 7
5.1. Definición 7
5.2. Etiología 8
5.3. Fisiopatología 8
5.4. Aspectos epidemiológicos 8
5.5. Factores de riesgo asociado 8
VI. Consideraciones Específicas 8
6.1. Cuadro clínico 8
6.2. Diagnóstico 9
6.3. Exámenes auxiliares 10
6.4. Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutiva 10
6.5. Complicaciones 14
6.6. Criterios de referencia y contrareferencia 14
6.7. Flujogramas 14
VII. Anexos 18
VIII. Referencias bibliográficas 26

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA

I. FINALIDAD

- Contribuir a la reducción de la morbilidad y mortalidad de la persona con hemofilia.

II. OBJETIVOS

- Contribuir a mejorar la sobrevida, capacidad funcional, y calidad de vida de la persona con hemofilia.
- Optimizar el manejo integral de la persona con hemofilia mediante recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y adecuada al contexto nacional.

III. ÁMBITO DE APLICACION

La presente guía es aplicable a los pacientes con hemofilia A y B, ya sean adultos o niños, quedando excluidas todas aquellas coagulopatías congénitas o adquiridas, distintas a hemofilia.

La guía aborda principalmente el diagnóstico, tratamiento farmacológico, y profilaxis de pacientes con hemofilia.

La guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes hemofílicos, incluyendo médicos de atención primaria, hematólogos, internistas, pediatras, cirujanos, traumatólogos, emergencistas, odontólogos en todos los niveles de atención de EsSalud, MINSA, Fuerzas Armadas y Policiales.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Diagnóstico y tratamiento de Hemofilia

4.1. Nombre y código de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ma. Versión (CIE 10)

- Hemofilia A (D66)
- Hemofilia B (D67)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN

La Hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito, poco común, complejo de diagnosticar y tratar. El diagnóstico de hemofilia se considera en personas que tienen propensión a hematomas durante la primera infancia, hemorragias espontáneas sin razón aparente en articulaciones, músculos o tejidos blandos, y hemorragias excesivas luego de trauma o cirugía.

5.2. ETIOLOGÍA

La hemofilia está vinculada al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (hemofilia A) o del factor IX (FIX) (hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación (2).

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Por lo general, la hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno. No obstante, los genes del FVIII como del FIX son proclives a nuevas mutaciones, y 1/3 de los casos surgen como consecuencia de mutaciones espontáneas cuando no existen antecedentes familiares (2). La deficiencia del FVIII o FIX determina que la cascada de coagulación no se complete y por lo tanto el paciente sangra con facilidad ante trauma menor. Los cuadros más severos de hemofilia están asociados a niveles de factor de coagulación más bajo.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La hemofilia tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos. Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la Federación Mundial de Hemofilia cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia (2). El riesgo durante la vida de desarrollar un inhibidor en el caso de la hemofilia A grave está en el rango del 20 al 30% y del 5 al 10% en casos de hemofilia leve o moderada. Los inhibidores son mucho menos frecuentes en la hemofilia B y ocurren en menos del 5% de los individuos afectados (2).

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente: No conocidos

5.5.2. Estilos de Vida: No conocidos

5.5.3. Factores hereditarios:

Los factores de riesgo conocidos son los siguientes:

- Antecedentes familiares de sangrado
- Sexo masculino

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

Sangrados que no comprometen la vida: Sangrado articular, sangrado muscular sin compromiso neurovascular, sangrado muscular con compromiso neurovascular, hematuria, epistaxis, equimosis, sangrado bucal.

Sangrados que comprometen la vida: Hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia digestiva alta, hemorragias de garganta, cuello, piso de la boca, mucosa oral, lengua y amígdalas.

6.1.2. Interacción cronológica

Se debe tener en cuenta el tiempo transcurrido entre el cuadro subclínico de sangrado y la aparición de las manifestaciones clínicas, ya que cuanto más precoz sea hecho el diagnóstico, menor probabilidad de encontrar complicaciones.

6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías

No aplica.

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Recomendaciones de sospecha y confirmación de diagnóstica de hemofilia:

La hemofilia se sospecha en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia y/o con manifestaciones hemorrágicas espontáneas o desproporcionadas: hemorragias articulares, hemorragias que no guardan relación con el grado del trauma --subdérmica, intracerebral--, hematuria, y hemorragia por extracciones dentales o trauma dentario. (Recomendación a favor, condicional).

Ante la sospecha, se sugiere solicitar hemograma completo con plaquetas, lámina periférica, tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Ante la presencia de TTPa prolongado se sugiere realizar la prueba de mezcla con pools de plasma normal (Recomendación a favor, condicional).

Se sospecha de presencia de inhibidores en aquellos pacientes hemofílicos con hemorragia más frecuente o excesiva que no responde al tratamiento convencional y en aquellos con hemofilia B con reacción alérgica al tratamiento. El tamizaje para inhibidores se debe realizar luego del 5to día de exposición o cada 3 meses hasta el vigésimo día de exposición, luego cada 6-12 meses y obligatorio antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. (Recomendación a favor, condicional).

El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. La confirmación diagnóstica de hemofilia es responsabilidad del hematólogo. (Recomendación a favor, fuerte).

6.2.2. Diagnóstico diferencial

- Enfermedad de Von Willebrand (transmisión autosómica dominante)
- Desordenes plaquetarios (por ejemplo, trombastenia de Glanzmann)
- Deficiencia de otros factores de coagulación (factor V, VII, X, XI, fibrinógeno)

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

No aplica.

6.3.2. De Imágenes

Recomendación para diagnosticar sangrado articular agudo en paciente con artropatía hemofílica crónica:

El diagnóstico de sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofilia crónica es difícil, y se sugiere hacerlo evaluando síntomas tempranos de hemartrosis y usando ecografía musculoesquelética doppler de alta resolución de energía o tipo poder (Recomendación a favor, condicional).

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

Recomendación para confirmar la presencia y cuantificación de inhibidores:

Para confirmar la presencia y cuantificación de títulos de inhibidores recomendamos la realización del ensayo Bethesda el cual debe ser realizado en un centro con experiencia especializado en hemofilia. Valores ≥0.6 unidades Bethesda por mL confirman la presencia de inhibidores de relevancia clínica (Recomendación a favor, fuerte).

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

No aplica.

6.4.2. Terapéutica

Recomendaciones para el manejo de hemorragias que ponen en riesgo la vida en pacientes con hemofilia:

Hemorragia del Sistema nervioso central: Sugerimos iniciar la terapia de reemplazo inmediatamente, aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B, incluso antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se

tuviera (Recomendación a favor, condicional).

Hemorragia Digestiva: El manejo de las hemorragias digestivas es similar a personas sin hemofilia. Sin embargo, sugerimos instaurar antes de cualquier procedimiento diagnóstico o de traslado a centro de mayor complejidad el inicio de la terapia de reemplazo y coadyuvante aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B (Recomendación a favor, condicional).

Hemorragias de Garganta, Cuello, Piso de la boca, Mucosa oral, Lengua y Amígdalas: Sugerimos elevar inmediatamente el nivel de factor del paciente, manteniendo los niveles de factor hasta que desaparezcan los síntomas aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B. (Recomendación a favor, condicional).

En los pacientes con hemofilia A e inhibidores bajos respondedores y altos respondedores con títulos <5 UB sugerimos usar como primera alternativa dosis altas de Factor VIII; en los pacientes con hemofilia B sugerimos utilizar dosis altas de Factor IX siempre y cuando no tenga reacción alérgica previa (Recomendación a favor, condicional).

Sugerimos la terapia de by-pass con concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA) como primera elección en altos respondedores con título alto de inhibidores a dosis de 75-100 U/Kg cada 8-12h (sin sobrepasar los 200 U/Kg/día) y como segunda opción en bajos o altos respondedores con título bajo que no respondan a dosis altas de factor VIII o IX. En caso de no respuesta a CCPA o reacción alérgica a factor IX, sugerimos usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis inicial de 120-270 µg/Kg (Recomendación a favor, condicional).

Recomendaciones para el manejo de hemorragias que no ponen en riesgo la vida en pacientes con hemofilia:

En la **hemartrosis aguda inicial y en la hemorragia muscular superficial** (exceptuando el músculo iliopsoas) se sugiere aumentar el factor deficitario en 40% a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 40 a 60 UI/kg/dosis en hemofilia B). (Recomendación a favor, condicional).

En el tratamiento inicial de la **hemorragia muscular del iliopsoas o muscular con compromiso neurovascular** se sugiere aumentar el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y en 60%-80% (60 a 90 UI/kg/dosis) en hemofilia B. En la fase de mantenimiento el factor deficitario se debe incrementar en 30%-60% (15-30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30-60 UI/kg/dosis en hemofilia B) (Recomendación a favor, condicional).

En la **hematuria** se sugiere iniciar con hidratación y reposo, y si no cede, se sugiere aumentar el factor deficitario en 50% (25 UI/kg/dosis) en hemofilia A, y en 40% (40 UI/kg/dosis) en hemofilia B (Recomendación a favor, condicional).

En pacientes hemofílicos altos respondedores con título alto de inhibidores y con hemartrosis o sangrado muscular el tratamiento se sugiere hacerlo con el concentrado del complejo protrombinico activado (CCPA) a dosis de 75-100 IU/*kg bolo único*; esta dosis es segunda opción en pacientes bajos o altos respondedores con título bajo de inhibidores que no respondan a dosis altas de factor VIII o IX. Alternativamente se sugiere usar factor VII activado recombinante (rF-VIIa) a dosis de 270 ug/kg dosis única o 90 ug/kg 2-3 dosis c/2-3h en aquellos que no responden a CCPA o en pacientes con hemofilia B que sean alérgicos al factor IX. Se sugiere hacer una reevaluación clínica a las 24h. (Recomendación a favor, condicional)

Recomendaciones para la profilaxis de pacientes con hemofilia:

Sugerimos realizar profilaxis con protocolo Malmö (25-40 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) o Utrecht (15-30 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) en forma domiciliaria, 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 casos de problemas de acceso venoso en niños pequeños, se sugiere el protocolo individualizado y escalonado Canadiense (50 UI/kg/día una vez por semana inicialmente en hemofilia A) (Recomendación a favor, condicional).

Una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores, y mejora el pronóstico de la artropatía. Se recomienda que todos los pacientes con actividad del factor plasmático <2%, edad menor de 3 años y máximo una hemartrosis, se integren a profilaxis primaria (Recomendación a favor, fuerte).

Se sugiere mantener la profilaxis primaria a lo menos hasta los 20 años de edad (Recomendación a favor, condicional).

A pacientes con hemofilia severa que no cumplen criterios para iniciar profilaxis primaria, que presenten hemartrosis de repetición, daño articular o hemorragias graves se sugiere incluirlos en profilaxis secundaria, independientemente de la edad hasta los 20 años. (Recomendación a favor, condicional).

Recomendaciones para intervenciones quirúrgicas menores y mayores en pacientes con hemofilia:

Sugerimos realizar cirugías mayores y menores en un centro de referencia para tratamiento de remplazo del factor del paciente que padece de hemofilia por ser éstas de alto riesgo. (Recomendación a favor, condicional).

Sugerimos realizar estudio de inhibidores previo a cualquier cirugía y monitorización del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía. (Recomendación a favor, condicional).

Aunque la evidencia es limitada, sugerimos dar tratamiento en los pacientes con inhibidores en la mayoría de casos con CCPA; administrar rFVIIa si no hay respuesta a CCPA o si es hemofilia B con respuesta alérgica al factor IX. Se sugiere empezar inmediatamente antes de cirugía menor o mayor. (Recomendación a favor, condicional).

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Los factores VIII y IX pueden provocar reacciones alérgicas leves, o en casos más raros, reacciones anafilácticas. Pueden aparecer reacciones alérgicas a las infusiones de concentrados de FIX en pacientes con inhibidores anti-FIX. En tales pacientes, puede ser necesario aplicar hidrocortisona previa a las infusiones.

El uso de CCPA y rFVIIa puede estar asociado a los efectos adversos descritos como trombosis/tromboembolismo, coagulación intravascular diseminada e infarto de miocardio, y con menor frecuencia reacciones alérgicas o hipotensión. En términos generales ambos son seguros y de baja incidencia de eventos adversos.

Adicionalmente la administración intravenosa repetida de los tratamientos pueden dañar las venas superficiales, especialmente en niños.

6.4.4. Signos de alarma

- Hemofilia severa (nivel de factor <1%)
- Sangrados que comprometen la vida
- Hemartrosis a repetición
- Presencia de inhibidores

6.4.5. Criterios de Alta

Los pacientes hemofílicos con sangrados que precisan internamiento o que tienen intervenciones quirúrgicas menores o mayores en el hospital son dados de alta cuando se demuestra objetivamente que no existe sangrado.

6.4.6. Pronóstico

El buen pronóstico del paciente con hemofilia está directamente relacionado con tener niveles leves o moderados de deficiencia de factor de coagulación, el inicio temprano de profilaxis, la ausencia de artropatía hemofílica crónica, y el acceso a tratamiento especializado.

6.5. COMPLICACIONES

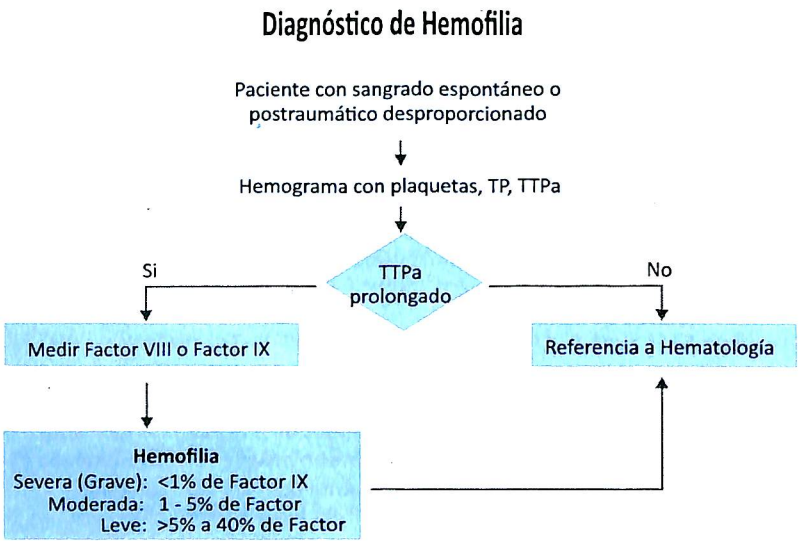
- Sinovitis
- Artropatía hemofílica crónica
- Pseudotumores
- Fracturas
- Presencia de inhibidores
- Infección por virus de hepatitis B, hepatitis C y VIH (muy raro en la actualidad por la inactivación viral de los compuestos).

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Se debe referir a un centro especializado en hemofilia de nivel III a un paciente que tenga hemofilia severa, sangrados articulares a repetición, sangrados que comprometan la vida, o que tenga complicaciones asociadas a hemofilia.

6.7. FLUJOGRAMAS

6.7.1. Diagnóstico de Paciente con sangrado espontáneo o postraumático desproporcionado



6.7.2. Manejo de Paciente hemofílico adulto o niño con hemorragia grave sin inhibidores

Manejo de hemorragias en pacientes con Hemofilia sin inhibidores

Paciente hemofílico adulto o niño con hemorragia sin inhibidores

¿Conlleva riesgo vital?

Si

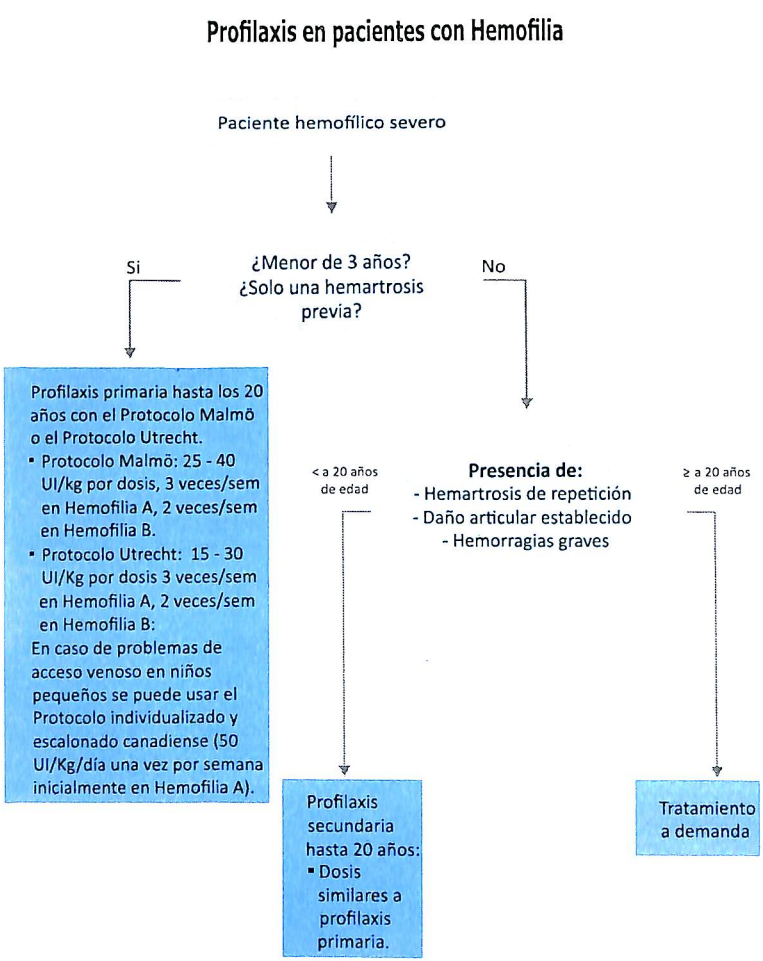
Sangrado en Sistema Nervioso Central, Hemorragia Digestiva, Garganta, Cuello, Piso de la boca, Mucosa Oral, Lengua, Amígdalas:

- Hospitalización, manejo de emergencia para mantener signos vitales.
- Aumentar factor VIII en 80% a 100% (40-50UI/kg) en Hemofilia A.
- Aumentar factor IX en 60% a 80% (60-80 UI/Kg) en Hemofilia B.

No

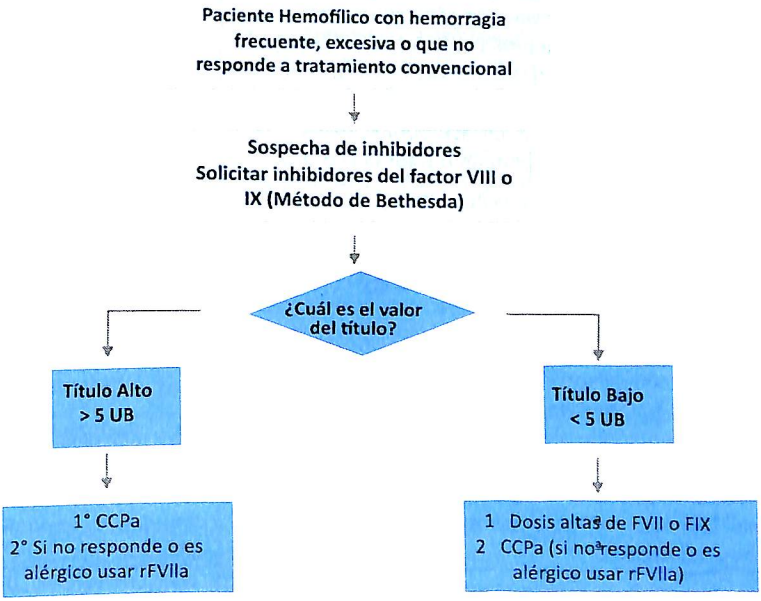
- Hemartrosis aguda inicial, hemorragia muscular superficial (exceptuando iliopsoas): Aumentar factor deficitario en 40% a 60% (20 - 30 UI/kg en Hemofilia A, y 40 - 60 UI/kg en Hemofilia B.
- Hemorragia muscular del iliopsoas o muscular profunda con compromiso neurovascular: Aumentar factor deficitario en 80% a 100% (40 - 50 UI/kg) en Hemofilia A, y en 60% a 80% (60 - 80 UI/kg) en Hemofilia B.
- Hematuria: Reposo, hidratación, aumento de factor deficitario 50% (25 UI/kg) en Hemofilia A, y 40% (40 UI/kg) en Hemofilia B.

6.7.3. Manejo de Paciente hemofílico severo menor de 20 años



6.7.4. Manejo de Paciente hemofílico con hemorragia frecuente o que no responde tratamiento convencional

Manejo de hemorragias en pacientes con Hemofilia e inhibidores



VII. ANEXOS

Anexo N°1: Recomendaciones Claves

Recomendaciones claves para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de hemofilia	
La hemofilia se sospecha en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia y/o con manifestaciones hemorrágicas espontáneas o desproporcionadas: hemorragias articulares, hemorragias que no guardan relación con el grado del trauma --subdérmica, intracerebral--, hematuria, y hemorragia por extracciones dentales o trauma dentario.	Recomendación condicional a favor
Ante la sospecha, se sugiere solicitar hemograma completo con plaquetas, lámina periférica, tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Ante la presencia de TTPa prolongado se sugiere realizar la prueba de mezcla con pools de plasma normal.	Recomendación condicional a favor
Se sospecha de presencia de inhibidores en aquellos pacientes hemofílicos con hemorragia más frecuente o excesiva que no responde al tratamiento convencional y en aquellos con hemofilia B con reacción alérgica al tratamiento. El tamizaje para inhibidores se debe realizar luego del 5to día de exposición o cada 3 meses hasta el vigésimo día de exposición, luego cada 6-12 meses y obligatorio antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos.	Recomendación condicional a favor
El examen que confirma la enfermedad es la cuantificación de Factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) por debajo de 40%. La confirmación diagnóstica de hemofilia es responsabilidad del hematólogo.	Recomendación fuerte a favor
Para confirmar la presencia y cuantificación de títulos de inhibidores recomendamos la realización del ensayo Bethesda el cual debe ser realizado en un centro con experiencia especializado en hemofilia. Valores ≥0.6 unidades Bethesda por mL confirman la presencia de inhibidores de relevancia clínica.	Recomendación fuerte a favor
El diagnóstico de sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofilia crónica es difícil, y se sugiere hacerlo evaluando síntomas tempranos de hemartrosis y usando ecografía musculoesquelética doppler de alta resolución de energía o tipo poder.	Recomendación condicional a favor

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
Manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato	
Hemorragia de sistema nervioso central: Sugerimos iniciar la terapia de reemplazo inmediatamente, aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B, incluso antes de confirmar el diagnóstico de imágenes si no se tuviera.	Recomendación condicional a favor
Hemorragia Digestiva: El manejo de las hemorragias digestivas es similar a personas sin hemofilia. Sin embargo, sugerimos instaurar antes de cualquier procedimiento diagnóstico o de traslado a centro de mayor complejidad el inicio de la terapia de reemplazo y coadyuvante aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B.	Recomendación condicional a favor
Hemorragias de Garganta, Cuello, Piso de la boca, Mucosa oral, Lengua y Amígdalas: Sugerimos elevar inmediatamente el nivel de factor del paciente, manteniendo los niveles de factor hasta que desaparezcan los síntomas aumentando inicialmente el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y 60-80% (60 a 80 UI/kg/dosis) en hemofilia B.	Recomendación condicional a favor
En las hemorragias que ponen en riesgo la vida en pacientes con hemofilia A e inhibidores bajos respondedores y altos respondedores con títulos <5 UB sugerimos usar como primera alternativa dosis altas de Factor VIII; en los pacientes con hemofilia B sugerimos utilizar dosis altas de Factor IX siempre y cuando no hayan presentado reacción alérgica previa.	Recomendación condicional a favor
Sugerimos la terapia by-pass con concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA) como primera elección en altos respondedores con título alto de inhibidores a dosis de 75-100 U/Kg cada 8-12h (sin sobrepasar los 200 U/Kg/día) y como segunda opción en bajos o altos respondedores con título bajo que no respondan a dosis altas de factor VIII o IX. En caso de no respuesta a CCPA o reacción alérgica a factor IX, sugerimos usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis inicial de 120-270 µg/Kg.	Recomendación condicional a favor

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
Manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que NO conlleven riesgo vital inmediato	
En la hemartrosis aguda inicial y en la hemorragia muscular superficial (exceptuando el músculo iliopsoas) se sugiere aumentar el factor deficitario en 40% a 60% (20 a 30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 40 a 60 UI/kg/dosis en hemofilia B).	Recomendación condicional a favor
En el tratamiento inicial de la hemorragia muscular del iliopsoas o muscular con compromiso neurovascular se sugiere aumentar el factor deficitario en 80% a 100% (40 a 50 UI/kg/dosis) en hemofilia A y en 60%-80% (60 a 90 UI/kg/dosis) en hemofilia B. En la fase de mantenimiento el factor deficitario se debe incrementar en 30%-60% (15-30 UI/kg/dosis en hemofilia A y 30-60 UI/kg/dosis en hemofilia B).	Recomendación condicional a favor
En la hematuria se sugiere iniciar con hidratación y reposo, y si no cede, se sugiere aumentar el factor deficitario en 50% (25 UI/kg/dosis) en hemofilia A, y en 40% (40 UI/kg/dosis) en hemofilia B.	Recomendación condicional a favor
En pacientes hemofílicos altos respondedores con título alto de inhibidores y con hemartrosis o sangrado muscular el tratamiento se sugiere hacerlo con el concentrado del complejo protrombinico activado (CCPA) a dosis de 75-100 IU/kg bolo único; esta dosis es segunda opción en pacientes bajos o altos respondedores con título bajo de inhibidores que no respondan a dosis altas de factor VIII o IX. Alternativamente se sugiere usar factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis de 270 ug/kg dosis única o 90 ug/kg 2-3 dosis c/2-3h en aquellos que no responden a CCPA o en pacientes con hemofilia B que sean alérgicos al factor IX. Se sugiere hacer una reevaluación clínica a las 24 horas.	Recomendación condicional a favor
Profilaxis en pacientes hemofílicos (A y B) para prevenir daño articular	
Sugerimos realizar profilaxis con protocolo Malmö (25-40 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) o Utrecht (15-30 UI/Kg por dosis, administrada 3 veces por semana en Hemofilia A y 2 veces por semana en hemofilia B) en forma domiciliaria, 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 casos de problemas de acceso venoso en niños pequeños, se sugiere el protocolo individualizado y escalonado Canadiense (50 UI/kg/día una vez a la semana inicialmente en hemofilia A).	Recomendación condicional a favor

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
Una profilaxis iniciada tempranamente previene el desarrollo de inhibidores, y mejora el pronóstico de la artropatía. Se recomienda que todos los pacientes con actividad del factor plasmático <2%, edad menor de 3 años y máximo una hemartrosis, se integren a profilaxis primaria.	Recomendación fuerte a favor
Se sugiere mantener la profilaxis primaria por lo menos hasta los 20 años de edad.	Recomendación condicional a favor
A pacientes con hemofilia severa que no cumplen criterios para iniciar profilaxis primaria, que presenten hemartrosis a repetición, daño articular o hemorragias graves se sugiere incluirlos en profilaxis secundaria, independientemente de la edad hasta los 20 años.	Recomendación condicional a favor
Manejo de la hemofilia en niños y adultos en cirugía mayor y menor	
Sugerimos realizar cirugías mayores y menores en un centro de referencia para tratamiento de reemplazo del factor del paciente que padece de hemofilia por ser éstas de alto riesgo.	Recomendación condicional a favor
Sugerimos realizar estudio de inhibidores previo a cualquier cirugía y monitorización del factor deficitario durante los días posteriores a la cirugía.	Recomendación condicional a favor
Aunque la evidencia es limitada, sugerimos dar tratamiento en los pacientes con inhibidores en la mayoría de casos con CCPA; administrar rFVIIa si no hay respuesta a CCPA o si es hemofilia B con respuesta alérgica al factor IX. Se sugiere empezar inmediatamente antes de cirugía menor o mayor.	Recomendación condicional a favor

Anexo N°2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, la síntesis de la evidencia así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta guía. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

A. Conformación del Grupo elaborador de guías (GEG)

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Hemofilia. El GEG quedo conformado por los siguientes miembros:

- Expertos del Seguro Social de Salud
- Expertos del Ministerio de Salud
- Expertos de la Sociedad Peruana de Hematología
- Expertos Metodólogos
- Profesionales del IETSI

B. Declaración de conflictos de intereses

Los miembros del GEG firmaron una declaración de conflictos de intereses. Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

C. Formulación de Preguntas clínicas

Se elaboraron preguntas PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace) conjuntamente con los expertos clínicos. Se predefinió elaborar de 8 a 10 preguntas PICO enfocadas en el diagnóstico y tratamiento de hemofilia A y B en niños y adultos, con o sin inhibidores. El GEG desarrolló 8 preguntas clínicas:

Tabla N° 1: Preguntas Clínicas para la Guía

N°	Preguntas
Pregunta 1	¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio para sospechar de hemofilia?
Pregunta 2	¿Cuáles son los criterios de confirmación diagnóstica para hemofilia?
Pregunta 3	¿Cómo se diagnostica sangrado articular agudo en un paciente con artropatía hemofílica crónica?
Pregunta 4	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?
Pregunta 5	¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes hemofílicos (adultos y niños) con hemorragias que NO conlleven a riesgo vital inmediato?
Pregunta 6	¿Cuáles son los tratamientos profilácticos de un paciente hemofílico (A y B), para prevenir daño articular?
Pregunta 7	¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos?
Pregunta 8	¿Cómo debe ser el manejo de la hemofilia, en niños y adultos en cirugía mayor y menor?

Para profundizar en la estructura de las preguntas clínicas en formato PICO ver la versión en extenso de la guía.

D. Búsqueda y selección de Guías de Práctica Clínica

Para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de la guía; se utilizaron los términos "hemophilia/ haemophilia" en los siguientes buscadores de Guías de Práctica Clínica: Tripdatabase, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute for Health Care Excellence (NICE).

Como segundo paso se hicieron búsquedas en Google y Google Scholar con los términos "hemofilia" y "guías de práctica clínica". Como tercer paso se realizaron búsquedas usando los mismos términos en las páginas de la Guidelines International Network (GIN), Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP), Pubmed-medline, EMBASE, Scopus, the Web of Science y la biblioteca Cochrane. Finalmente, como cuarto paso los expertos clínicos del grupo fueron consultados acerca de GPC no publicadas.

Encontramos dos GPC de hemofilia en el primer paso: La Italiana 2011 (3), y la de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) 2012 (4). El segundo paso identificó 7 GPC de Hemofilia: Perú 2010 (5), México Adultos (6), Argentina 2011 (7), España 2012 (8), México Niños 2012 (9), Chile 2013 (10), y Colombia 2015 (11). El tercer paso identificó 4 guías adicionales: Australia 2006 (12), UK 2008 (13), y UK 2010 (14). Finalmente, el cuarto paso identificó una guía más: Brasil 2006 (17). Fueron en total 13 guías: 10 guías del periodo 2010 a 2015, y 3 guías de antes del 2010.

Solo las 10 GPC publicadas desde el 2010 fueron escogidas en la evaluación preliminar, tal como aconseja de Documento Técnico del MINSA 2015 (1). Todas las 10 GPC se enfocaban en la población objetivo (niños y adultos) y en hemofilia. Las guías mexicanas abordaban la población por separado (una guía de niños y otra de adultos).

Los dos consultores procedieron a evaluar las GPC escogidas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (http://www.agreetrust.org/agree-ii/).

Luego de la discusión final entre los revisores, se calcularon los promedios de los dominios AGREE-II de cada guía según lo descrito en la normativa del MINSA y se obtuvo como resultado final que una (01) guía alcanzó más del 60% en los dominios 1 alcance y objetivos y 3 rigor metodológico: Chile 2013. Las guías de práctica clínica de hemofilia que cumplen los estándares de calidad suficientes de acuerdo a AGREE-II es la de Chile 2013.

Para profundizar en la estructura de la evaluación de las guías ver la versión en extenso de la guía.

E. Actualización de la búsqueda por pregunta clínica

Luego de la selección de la guía, se procedió a la evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta. Aquellas preguntas cuyas estrategias de búsqueda fueron juzga-

das inadecuadas o insuficientes de acuerdo al Anexo N°12 de la Guía Metodológica del MINSA 2015 (1), fueron escogidas para la actualización de la evidencia.

La actualización de las búsquedas se realizó para las preguntas 1, 2, 4, 5, 6, 7 y 8 pues presentaron estrategias de búsqueda insuficientes en nuestra evaluación. Las estrategias de búsqueda por pregunta están disponibles en los anexos de la versión en extenso de la guía. La pregunta 3 necesitó la confección de una nueva estrategia de búsqueda y seguir el proceso formal de revisión sistemática.

Para la evaluación de la calidad de la evidencia seguimos la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la evaluación de la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia de la información de los RCTs se basa en 5 puntos: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia de no directa, imprecisión y sesgo de publicación (15). Se asume que un RCT tiene una calidad de evidencia alta y que disminuye por cada punto inadecuado a intermedia, baja o muy baja. Los estudios observacionales son de baja calidad y solo pueden aumentar si es que presentan dos características: si los efectos son grandes y si se observa una clara relación dosis respuesta.

Para profundizar en la actualización de la búsqueda ver la versión en extenso y sus anexos de la guía.

F. Formulación de las Recomendaciones

Las recomendaciones se formularon en base a las recomendaciones de las guías que contestaron cada pregunta. Luego fueron evaluadas en reuniones sucesivas por el GEG y modificadas de acuerdo a sus opiniones y a la evidencia proporcionada. Se adicionaron artículos de acuerdo a las diferentes opiniones vertidas y se modificaron cuando hubo evidencia suficiente disponible.

De acuerdo a la metodología GRADE las recomendaciones de las GPC se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costes y uso de recursos, y valores y preferencias de los pacientes (15).

Tabla N° 2: Significado de recomendaciones según GRADE

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

G. Validación

La metodología utilizada para este propósito fue en primer lugar exponer los objetivos y alcances de la guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la guía. La validación se realizó con tres grupos; un grupo ampliado de expertos, los pacientes y los decisores.

H. Revisión externa

En la primera reunión del GEG se decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando al Presidente de la Sociedad de Hematología del Perú, Dr. Juan Navarro para que revise el documento completo y de sus sugerencias.

I. Actualización de la Guía

La presente guía tiene una validez de dos años, al acercarse el fin de ese período se procederá a una revisión sistemática de la literatura para su actualización luego de la cual se decidirá si se actualiza la guía o se procede a realizar una nueva versión de acuerdo a la cantidad de información nueva que se encuentre.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica. Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015.
2. The Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the Management of Hemophilia. 2nd Edition 2012.
3. Rocino A, Coppola A, Franchino M, et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. Blood Transfus 2014; 12: 575-98.
4. The Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the Management of Hemophilia. 2nd Edition 2012.
5. Hospital Nacional Dos de Mayo, Ministerio de Salud. Guías de Práctica Clínica: Hemorragias en Hemofilia. Lima 2010.
6. Secretaria de Salud de México. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en Adultos, México. México DF 2010.
7. Fundación de la Hemofilia. Guía de Tratamiento de la Hemofilia; Consenso de Médicos especialistas en Hemofilia de la República Argentina. Buenos Aires 2011.
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia-Guía Terapéutica. Madrid 2012.
9. Secretaria de Salud de México. Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica, México. México DF 2009, Actualización 2012.
10. Ministerio de Salud. Guía Clínica Hemofilia. Santiago: Ministerio de Salud de Chile, 2013.
11. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores. Bogotá 2015.
12. Australian Health Minister' Advisory Council. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. 2006.
13. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders-A UK haemophilia center Doctors' Organization (UKHCDO). Haemophilia 2008; 14: 671–84.
14. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol 2010; 149: 498–507.
15. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013; 66: 726-35.

*Ver lista completa de referencias bibliográficas en la versión en extenso de esta guía.

EsSalud

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

www.essalud.gob.pe