



## RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

#### Guía de Práctica Clínica de Hemofilia - 2019

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

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”?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con hemofilia fenotipo hemorrágico.

**Intervención:** Uso de profilaxis (lío filizado factor VIII o IX).

**Comparación:** Tratar solo los eventos hemorrágicos.

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, calidad de vida, número de pacientes con episodios de sangrado, dolor, daño articular, funcionalidad articular, eventos adversos serios.

#### B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre hemofilia (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

#### C. RESULTADOS

##### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en pacientes con hemofilia (sin inhibidores), en los cuales un grupo recibe factor VIII o factor IX de manera profiláctica en comparación con otro grupo en el que sólo se administra frente a eventos de sangrado u otras situaciones de alto riesgo

("tratamiento a demanda"). Se identificaron 3 revisiones sistemáticas que incluyeron 27 estudios primarios, de los cuales 5 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver "Matriz de evidencia"<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Profilaxis con concentrados de factor de coagulación comparado con tratamiento a demanda para el manejo de la hemofilia.](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	3 [1-4]
Estudios primarios	5 ensayos aleatorizados [4-8], 22 estudios observacionales [9-30]

### Selección de la evidencia

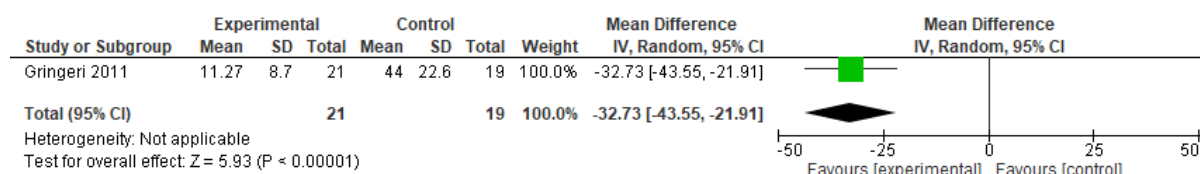
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que 3 de los ensayos [4-6] identificados por las revisiones sistemáticas son relevantes para la pregunta, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel. Dos estudios [7-8] fueron excluidos, ya que las intervenciones asignadas mediante de manera aleatoria no corresponden a la comparación de interés, sino a distintos esquemas profilácticos.

### Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que ninguna revisión sistemática cumple con todos los requisitos metodológicos establecidos para el presente informe, es decir, incluir los estudios primarios relevantes [4-6] y entregar un estimador agregado del efecto para los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió rehacer el metanálisis directamente a partir de los estudios primarios para construir la tabla de resumen de resultados.

### Metanálisis

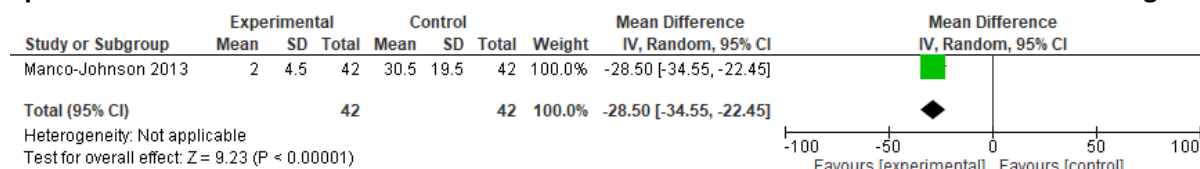
#### Calidad de vida



#### Episodios

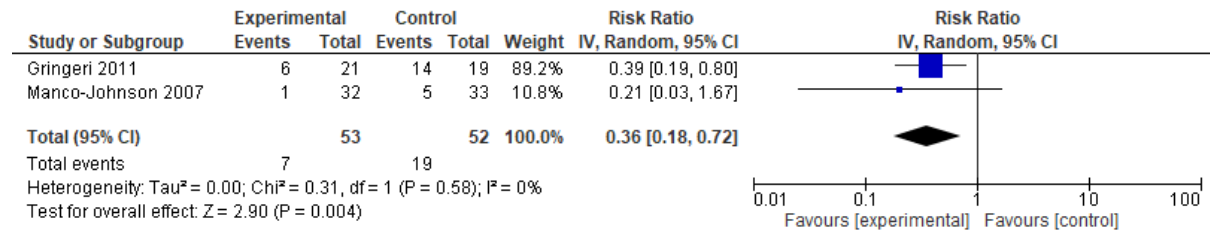
#### de

#### sangrado

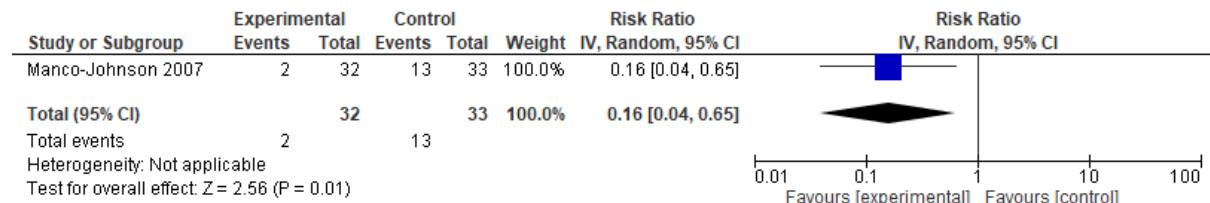


<sup>1</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

**Daño articular (radiografía)**



**Daño articular (resonancia magnética)**



**Efectos adversos serios**

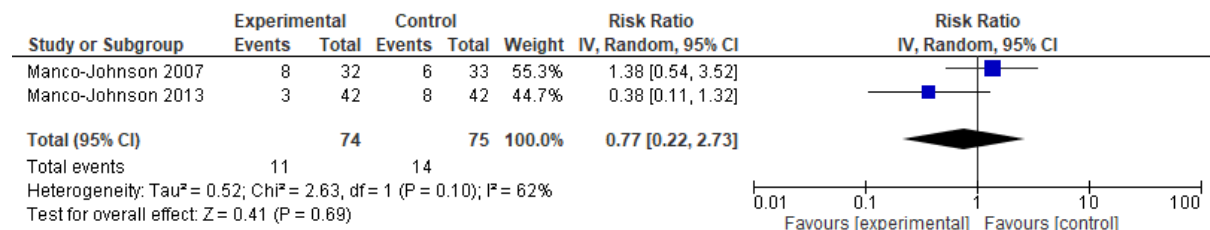


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

PROFILAXIS (LIOFILIZADO FACTOR VIII O IX) EN PERSONAS CON HEMOFILIA FENOTIPO HEMORRÁGICO						
Población	Personas con hemofilia fenotipo hemorrágico.					
Intervención	Uso de profilaxis (liofilizado factor VIII o IX).					
Comparación	Tratar sólo los eventos hemorrágicos (tratamiento a demanda).					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
	-- Estudios/pacientes	CON tratamiento a demanda	CON profilaxis	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> (seguimiento entre 1 y 3 años)	Un ensayo [6] (84 pacientes) reportó que no hubo muertes en ninguno de los grupos.				⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Usar profilaxis comparado con tratamiento a demanda podría tener poco impacto en la mortalidad en personas con hemofilia fenotipo hemorrágico, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Calidad de vida**</b> (seguimiento a 82,5 meses)	-- 1 ensayo/ 40 pacientes [4]	44,0 puntos	11,27 puntos	DM: 32,73 menos (22,3 a 43,16 menos)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Usar profilaxis comparado con tratamiento a demanda podría mejorar la calidad de vida en personas con hemofilia fenotipo hemorrágico, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Episodios de sangrado por año</b> (seguimiento entre 1 y 3 años)	-- 1 ensayo/ 84 pacientes [6]	30,5 episodios/año	2 episodios/año	DM: 28,5 menos (22,45 a 34,55 menos)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Usar profilaxis comparado con tratamiento a demanda podría disminuir los episodios de sangrado en personas con hemofilia fenotipo hemorrágico, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Dolor o funcionalidad articular</b> (seguimiento entre 49 y 82,5 meses)	No se encontró ningún ensayo evaluando dolor o funcionalidad articular. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta:  Dos ensayos [4,5] (105 pacientes) que evaluaron daño articular a través de radiografía encontraron un RR 0,36 (IC 95% 0,18 a 0,72). Además, un tercer estudio reportó daño articular medido a través de resonancia magnética reportando un RR 0,16 (IC 95% 0,04 a 0,65).				⊕⊕○○ <sup>1,3</sup> Baja	Usar profilaxis comparado con tratamiento a demanda en personas con hemofilia fenotipo hemorrágico podría mejorar el dolor o funcionalidad articular, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Hemorragia intracraneal</b>	El desenlace hemorragia intracraneal no fue medido por los ensayos.				--	--
<b>Efectos adversos serios***</b> (seguimiento entre 1 y 4 años)	RR 0,77 (0,22 a 2,73) -- 2 ensayos/149 pacientes [5,6]	187 por 1000	144 por 1000	Diferencia: 43 menos (146 menos a 323 más)	⊕○○○ <sup>1,4,5</sup> Muy baja	Usar profilaxis comparado con tratamiento a demanda podría disminuir los efectos adversos tales como apendicitis, anemia, deshidratación, fracturas óseas, hemartrosis, rigidez articular, migraña, ideación suicida, infecciones en personas con hemofilia fenotipo hemorrágico. Sin embargo, existe considerable incertidumbre ya que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.// RR: Riesgo relativo //DM: Diferencia de medias// GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

\* El riesgo CON tratamiento a demanda está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON profilaxis (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

\*\* La calidad de vida fue medida con el cuestionario Haemo-QoL, el cual corresponde a una escala de 0 a 100 puntos, donde 100 indica una calidad de vida completamente deteriorada.

\*\*\* Los eventos adversos severos incluyen apendicitis, anemia, deshidratación, fracturas óseas, hemartrosis, rigidez articular, migraña, ideación suicida, infección asociada a vía intravenosa y presencia de inhibidores de título alto, entre otros.

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que se identificaron limitaciones asociadas a la generación de secuencia de aleatorización y ocultamiento de ésta.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que no se puede descartar que el efecto observado sea producto del azar.

<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que la información utilizada para reportar el desenlace crítico para la toma de decisión, corresponde a un desenlace sustituto.

<sup>4</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

<sup>5</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que se observó heterogeneidad significativa (I<sup>2</sup>=62%).

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019.

## REFERENCIAS

1. Alfonso Iorio, Emanuela Marchesini, Maura Marcucci, Kent Stobart, Anthony KC Chan. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;9(9):CD003429.
2. Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015;21(5):e344-58.
3. O'Hara J, Sima CS, Frimpter J, Paliargues F, Chu P, Presch I. Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2018;24(5):e301-e311.
4. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(4):700-10.
5. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(6):535-44.
6. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Ghinea M, Uscatescu V, Rescia V, Hong W. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2013;11(6):1119-27.
7. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY, Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(3):359-67.
8. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE, Ramirez JH. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(3):362-8.
9. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(1):83-9.
10. Di Perna C, Riccardi F, Franchini M, Rivolta GF, Pattacini C, Tagliaferri A. Clinical efficacy and determinants of response to treatment with desmopressin in mild hemophilia a. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013;39(7):732-9.

11. Duncan N, Shapiro A, Ye X, Epstein J, Luo MP. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18(5):760-5.
12. Ewing N, Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz W. Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015;21(3):358-64.
13. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ, Nilson J, Poon MC, Laferriere N, Van Neste C, Jarock C, Wu J, McLimont M, Feldman B. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013;11(3):460-6.
14. Ingerslev J, Lethagen S, Hvitfeldt Poulsen L, Sørensen B, Lopatina E, Tentsova I, Yastrubinskaya O, Plyushch OP. Long-standing prophylactic therapy vs. episodic treatment in young people with severe haemophilia: a comparison of age-matched Danish and Russian patients. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(1):58-64.
15. Jiménez-Yuste V, Oldenburg J, Rangarajan S, Peiró-Jordán R, Santagostino E. Long-term outcome of haemophilia A patients after successful immune tolerance induction therapy using a single plasma-derived FVIII/VWF product: the long-term ITI study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(6):859-865.
16. Kraft J, Blanchette V, Babyn P, Feldman B, Cloutier S, Israels S, Pai M, Rivard GE, Gomer S, McLimont M, Moineddin R, Doria AS. Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(12):2494-502.
17. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, Cerqueira M, Tiede A, Brand B, Mancuso ME, Seremetis S, Lindblom A, Martinowitz U. Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(5):691-7.
18. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC, Joint Outcomes Committee of the Universal Data Collection, US Hemophilia Treatment Center Network. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129(17):2368-2374.
19. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007;13(6):697-700.
20. Nagae C, Yamashita A, Ashikaga T, Mori M, Akita M, Kitsukawa K, Yamazaki S, Yoshikawa K, Yamamoto H, Taki M. A cohort study of the usefulness of primary prophylaxis in patients with severe haemophilia A. *International journal of hematology*. 2016;104(2):208-15.
21. Nemes L, Pollmann H, Becker T. Interim data on long-term efficacy, safety and tolerability of a plasma-derived factor VIII concentrate in 109 patients with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18(4):496-502.
22. Nijdam A, Foppen W, De Kleijn P, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, van Galen KP, Schutgens RE, van der Schouw YT, Fischer K. Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;115(5):931-8.

23. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, Theodossiades G, Zanon E, Niemann B, Kellermann E, Lundin B, Cross-sectional MRI study investigators. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015;21(2):171-9.
24. Osooli M, Steen Carlsson K, Baghaei F, Holmström M, Rauchensteiner S, Holme PA, Hvitfeldt L, Astermark J, Berntorp E. The association between health utility and joint status among people with severe haemophilia A: findings from the KAPPA register. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017;23(3):e180-e187.
25. Ozelo MC, Villaça PR, Pérez-Bianco R, Candela M, Garcia-Chavez J, Moreno-Rodriguez B, Rodrigues MB, Rodriguez-Grecco I, Solano MH, Chumpitaz G, Morales-Gana MM, Ruiz-Sáez A. Musculoskeletal evaluation in severe haemophilia A patients from Latin America. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(1):e63-70.
26. Santagostino E, Lentz SR, Busk AK, Regnault A, Iorio A. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(4):527-34.
27. Schobess R, Kurnik K, Friedrichs F, Halimeh S, Krümpel A, Bidlingmaier C, Nowak-Göttl U. Effects of primary and secondary prophylaxis on the clinical expression of joint damage in children with severe haemophilia A. Results of a multicenter non-concurrent cohort study. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(1):71-6.
28. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, Gagliano F, Zanon E, Mancuso ME, Valdré L, Mameli L, Amoresano S, Mathew P, Coppola A, POTTER Study Group. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;114(1):35-45.
29. Valentino LA, Pipe SW, Tarantino MD, Ye X, Xiong Y, Luo MP. Healthcare resource utilization among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18(3):332-8.
30. Wu, Runhui, Sun, Jing, Xiao, Juan, Zhao, Yongqiang, Yang, Renchi, Hu, Yu, LUKE, KOON, POON, MANCHIU, Blanchette, Victor, YOUNG, NANCY. A quality of life study (CHO-KLAT) of boys with severe Hemophilia A in China: A comparison of on-demand to short-term prophylaxis. *Haemophilia*. 2014;20.

#### **ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

- #1 (haemophili\* OR hemophili\* OR ((fVIII OR fXI OR f-VIII OR f-IX OR "f VIII" OR "f IX" OR factorVIII OR factorIX OR factor-VIII OR factor-IX OR "factor VIII" OR "factor IX") AND (deficienc\* OR hereditar\* OR acquire\*)))
- #2 (recombinant\* AND (factorVIII OR "factor-VIII" OR "factor VIII" OR fVIII OR "f-VIII" OR "f VIII" OR factor8 OR "factor-8" OR "factor 8" OR f8 OR "f-8" OR "f 8")) OR Xyntha\* OR Advate\*
- #3 (recombinant\* AND (factorIX OR "factor-IX" OR "factor IX" OR fIX OR "f-IX" OR "f IX" OR factor9 OR "factor-9" OR "factor 9" OR f9 OR "f-9" OR "f 9")) OR Benefix\* OR Rixubis\*
- #4 (("plasma derived" OR "plasma-derived") AND (factorIX OR "factor-IX" OR "factor IX" OR fIX OR "f-IX" OR "f IX" OR factor9 OR "factor-9" OR "factor 9" OR f9 OR "f-9" OR "f 9")) OR Monofix\*
- #5 #2 OR #3 OR #4
- #6 #1 OR #5