



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 mayores de 15 con hemofilia con inhibidores ¿Se debe “usar inmunotolerancia para erradicar inhibidores” en comparación a “no usar”?”

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

Población: Personas mayores de 15 con hemofilia con inhibidores.

Intervención: Inmunotolerancia para erradicar inhibidores.

Comparación: No usar.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, sangrados, dolor, calidad de vida, funcionalidad articular.

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 de la búsqueda 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 e inhibidores, en los cuales se compara un grupo al que se le realiza inmunotolerancia en comparación con otro grupo en el cual no se realiza. Se identificaron 2 revisiones sistemáticas que incluyen 1 estudio

primario, el cual corresponde a un ensayo aleatorizado. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Inmunotolerancia para erradicar inhibidores en pacientes con hemofilia](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	2 [1-2]
Estudios primarios	1 ensayo aleatorizado [3]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y el ensayo son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

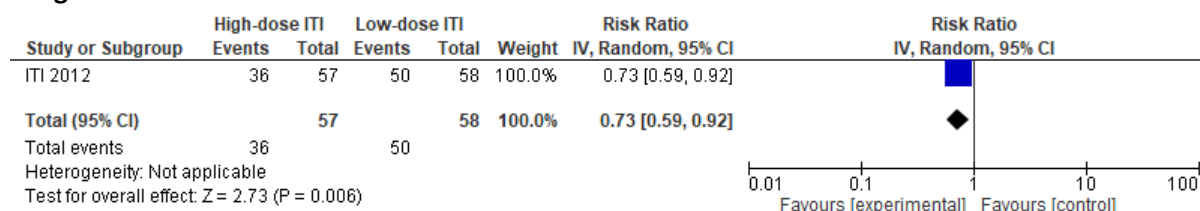
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [1] que:

1. Incluye el total de los estudios posiblemente relevantes [3].
2. Entrega un estimador del efecto para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión para construir la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

Sangrado



¹ **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.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

INMUNOTOLERANCIA PARA ERRADICAR INHIBIDORES EN PERSONAS MAYORES DE 15 CON HEMOFILIA CON INHIBIDORES.						
Población	Personas mayores de 15 con hemofilia con inhibidores.					
Intervención	Inmunotolerancia para erradicar inhibidores.					
Comparación	No usar.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN inmunotolerancia	CON inmunotolerancia	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	Un ensayo no reporta muertes en 124 personas [3]				⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Usar inmunotolerancia para erradicar inhibidores en hemofilia con inhibidores podría tener poco impacto en mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Sangrado**	RR 0,73 (0,59 a 0,92) -- 115 pacientes / 1 ensayo [3]	862 por 1000	629 por 1000	Diferencia: 233 menos (69 a 353 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,3} Moderada	Usar inmunotolerancia para erradicar inhibidores en hemofilia con inhibidores probablemente disminuye el riesgo de sangrado.
Dolor	El desenlace dolor no fue medido o reportado.				--	--
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.				--	--
Funcionalidad articular	El desenlace funcionalidad articular no fue medido o reportado.				--	--

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. // RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*Los riesgos **SIN inmunotolerancia** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON inmunotolerancia** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**Cualquier evento de sangrado.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que no está clara la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego para pacientes ni tratantes.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el ensayo tiene pocos pacientes para identificar eventos.

³ Se decidió no disminuir certeza de evidencia adicional pese a tratarse de evidencia indirecta, ya que si bien compara dosis alta contra dosis baja, existe una diferencia de efecto favorable para dosis alta, lo que refuerza la conclusión favorable del uso del medicamento.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019.

REFERENCIAS

1. Athale AH, Marcucci M, Iorio A. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;4(4):CD010561.
2. van Velzen AS, Peters M, van der Bom JG, Fijnvandraat K. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review. British journal of haematology. 2014;166(4):485-95.
3. ITI. International immune tolerance study. Dimichele DM, Hay CR. The international immune tolerance study: a multicenter prospective randomized trial in progress. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2006;4(10):2271-3.

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 ((immun* AND tolerance AND induction) OR ITI)
- #3 inhibitor*
- #4 #1 AND #2 AND #3