

Anexo 3. Factor VIII plasmático versus recombinante en la incidencia de inhibidores e infecciones en pacientes con hemofilia A: Una revisión sistemática rápida

Objetivo

Determinar el efecto del uso de Factor VIII plasmático versus recombinante en la incidencia de inhibidores e infecciones en pacientes con hemofilia A.

Métodos

Protocolo

La presente revisión sistemática incorpora los cánones metodológicos descritos por el Centro Cochrane Canadiense¹ y la declaración PRISMA para la elaboración de revisiones sistemáticas². Y aplica una metodología de revisión rápida³.

Estrategia de búsqueda

Las bases tales como *American Journal of Hematology*, *International Journal* de datos de Pubmed/MEDLINE y EMBASE fueron consultadas durante el mes de Enero de 2014 mediante la combinación sistemática de los siguientes términos de búsqueda (MeSH-DeCS): “*antihemophilic factor*”, factor VIII, recombinant, plasmatic/plasmatic-delivered, Hemophili*, haemophilia, inhibitor*, infection. En adición, y para brindar mayor sensibilidad a la búsqueda, se consultaron las listas de referencias de los artículos identificados y se realizaron consultas (handsearching) en los contenidos de revistas especializadas *of Hematology*, *Haematologica*, *Journal of Hematology*, *Hematology* y *Blood*. No existieron restricciones idiomáticas en la búsqueda de los estudios primarios.

Cuadro 1. Descripción de la estrategia de búsqueda empleada

Pubmed: ((antihemophilic factor[Title/Abstract] OR factor VIII[Title/Abstract] OR recombinant[Title/Abstract] OR plasmatic[Title/Abstract]) AND (Hemophili*[Title/Abstract] OR haemophilia[Title/Abstract]) AND (Infection[Title/Abstract] OR adverse effects[Title/Abstract]))			
---	--	--	--

Fuente: Autor

Criterios de selección

Se incluyeron estudios observacionales analíticos prospectivos (estudios de cohorte) que reportaran la incidencia- tasa de incidencia acumulada (*cumulative incidence*)- de la formación de inhibidores y de efectos adversos (infecciones) al tratamiento previo con factor VIII plasmático y/o recombinante en pacientes (>20 años de edad) diagnosticados con hemofilia A. Con un tamaño de muestra superior a 10 pacientes fue considerado como punto de corte para inclusión. Los criterios de selección fueron aplicados por dos autores de manera independiente y cegada. Cualquier desacuerdo acerca de la inclusión de los estudios fue resuelto mediante consenso y participación de un tercer experto en el tema.

Proceso de extracción de datos y evaluación de la calidad metodológica

Dos expertos evaluaron el texto completo y realizaron la extracción de datos de los estudios incluidos; las características para las cuales se extrajeron datos fueron: datos de los autores, año de publicación del manuscrito, tamaño muestral (*n*) de las cohortes seguidas, medidas de frecuencia (incidencia acumulada) para cada una de las aplicaciones terapéuticas de factor VIII (plasmático – recombinante). Los datos fueron registrados en un formato uniforme.

Actualmente no se dispone de un instrumento con adecuadas propiedades psicométricas para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios de cohorte (diseños observacionales analíticos); por lo cual, en esta revisión sistemática se usó la lista de comprobación STROBE⁴(en inglés, *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) – (<http://www.strobe-statement.org/>), la cual consta de 22 ítems, de los cuales 18 ítems son destinados a la evaluación metodológica de estudios de cohorte, casos y controles y diseños transversales.

La evaluación de la incidencia acumulada de la formación de inhibidores e infección se realizó mediante un análisis de los datos suministrados en los grupos de estudio (cohortes); para el análisis categórico de los datos, según factor VIII, se desarrollaron tres categorías de estudio (factor VIII plasmático, recombinante y su



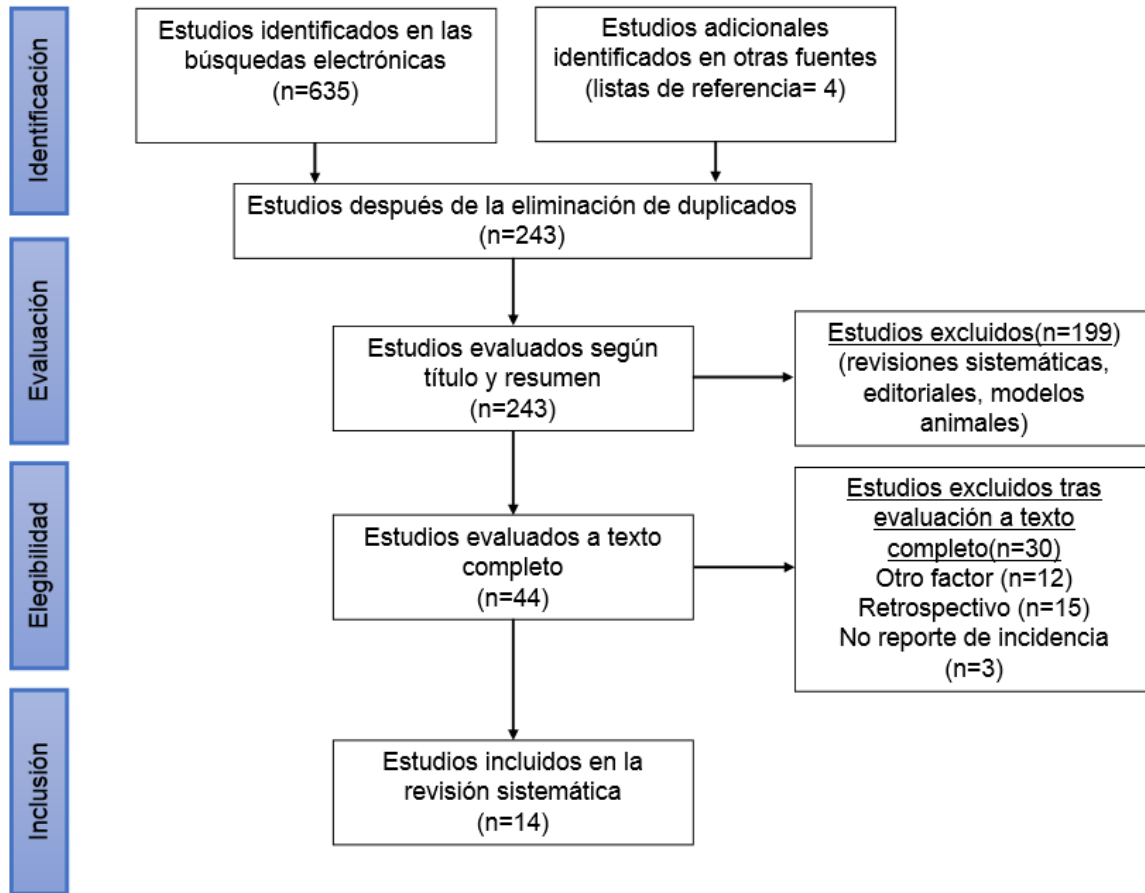
MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

comparación). La categoría de factor VIII recombinante fue dividida en primera y segunda generación, reportando el uso de KOGENATE® FS o Refacto como productos de factor VIII.

Resultados

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Resultados de la estrategia de búsqueda empleada



Fuente: desarrollo de la revisión sistemática

Finalmente se incluyeron 14 estudios en el análisis cuantitativo propuesto, ver figura 1 (diagrama de flujo PRISMA). Un solo estudio (El Alfy et al, 2000) investigó los efectos del factor VIII plasmático en la incidencia de la formación de inhibidores, reportando una incidencia acumulada del 12%, aunque no reportaron datos acerca de efectos adversos tales como el desarrollo de infecciones.

Por otra parte, dos estudios (Mauser 2001 et al; Kreuz et al, 2002) compararon los efectos del factor VIII plasmático con su generación recombinante. La incidencia acumulada obtenida con el uso de factor VIII plasmático fue de 24% y 46%, respectivamente; mientras que la incidencia con el uso de factor VIII recombinante fue de 23% y 36%. Estas medidas deben ser interpretadas con suma cautela dado que existen algunas fuentes de heterogeneidad entre los estudios que pueden

atribuir factores de confusión a los resultados encontrados. En primer lugar, Mauser et al (2001) incluyeron un tamaño muestral ($n=81$) claramente superior al incluido en Kreuz et al (2002), ($n=46$) – destacando que el análisis se dio en pacientes sin tratamiento previo. En adición, el tamaño muestral de la cohorte que usó factor VIII recombinante en el estudio de Mauser et al (2001), ($n=22$) duplica a su similar en el estudio de Kreuz et al (2002), ($n=11$); lo cual, y considerando que la incidencia encontrada en Kreuz et al (2002) es superior a la reportada en Mauser et al (2001), imprime un valor de desestimación, aun cuando se habla de diseños observacionales donde la población estudiada representa en gran medida el valor del resultado obtenido con el seguimiento de las cohortes. La figura 2 muestra el tamaño de efecto encontrado para la comparación descrita.

La calidad metodológica de los estudios varió notablemente, siendo ligeramente superior en el estudio de Mauser et al (2001) que en Kreuz et al (2002). Ver tabla 2.

En cuanto al estudio del factor VIII recombinante, 11 estudios investigaron sus efectos en la incidencia de la formación de inhibidores e infección. En promedio, la incidencia acumulada fue del 17% para la formación de inhibidores – superior en cinco puntos porcentuales a la encontrada con factor VIII plasmático. En el análisis según generación, se encontró que el factor VIII recombinante de primera generación- incluido en tres estudios, produjo una incidencia del 34% en la formación de inhibidores, superior a la encontrada en la segunda generación de este producto (10%)- incluida en ocho estudios.

Cuadro 2. Incidencia acumulada en la formación de inhibidores con el uso de factor VIII

Factor VIII	Incidencia	N° de estudios
Factor VIII plasmático	12%	1
Factor VIII recombinante	17%	11
Factor VIII recombinante 1era generación	34%	3
Factor VIII recombinante 2da generación	10%	8

Fuente: desarrollo de la revisión sistematica

Se empleó un modelo de metaanálisis de varianza inversa y efectos aleatorios- considerando la heterogeneidad clínica observada en los estudios- procesado en RevManager para estimar el efecto de la comparación del uso factor VIII plasmático y recombinante. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el uso de factor VIII plasmático comparado con su uso recombinante en la formación de inhibidores (SMD= 1.21, 95%CI (0.50-2.96); P=0.72, I²=0%).

En términos generales, fue pobre el reporte de la incidencia de infección en los estudios incluidos. Solo seis estudios reportaron datos acerca de la incidencia de infección en sus cohortes. En los estudios de Lusher et al (2004), Yoshioka et al (2003), Giangrande et al (2002) y Pollmann et al (2007) no se encontraron casos de infección (Hepatitis A y B). Por otra parte, Kreuz et al (2005) y Oldenburg et al (2006) reportaron una tasa de eventos adversos no especificados (0.14%) y no se observaron seroconversiones; mientras que Musso et al (2008) reportaron 5 (38%) eventos adversos no especificados. Lo anterior, dificulta ostensiblemente la extracción de conclusiones frente a la incidencia de infecciones con el uso de factor VIII recombinante. Ver tabla 1.



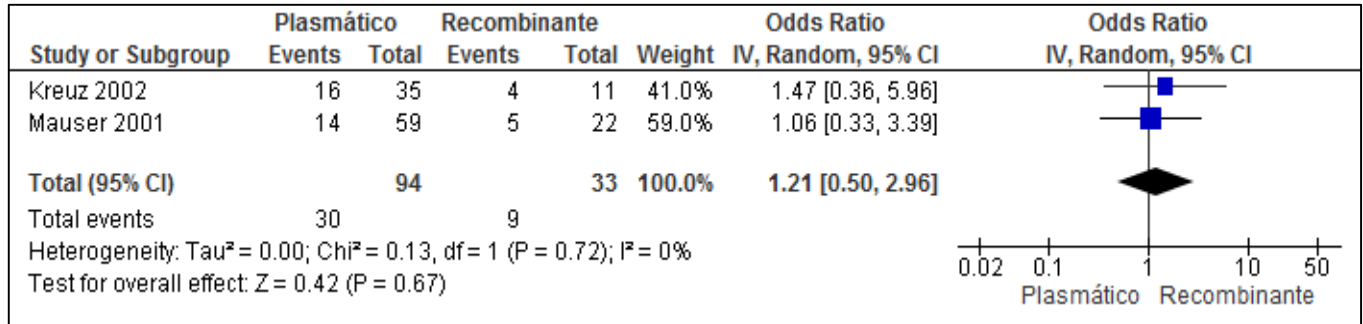
Tabla 1. Características de los estudios incluidos

ID	País	Población	Producto estudiado	Número de casos de inhibidor	Incidencia acumulada de Inhibidor (%)	Tiempo al desarrollo de inhibidores (años)	IAR	IBR	Incidencia acumulada de infección
Factor VIII plasmático									
El Alfy, 2000	Egipto	n= 25	CBP, CPI	3	3/25 (12%)	1.83 (1.04)	3/25 (12%)	1/25 (4%)	NR
Factor VIII plasmático versus recombinante									
Mauser-B, 2001	Holanda	n=81	CPI (n=59) vs CUP (n=22)	14 (CPI) 5 (CUP)	CPI= 14/59 (24%) CUP= 5/22 (23%)	2.2	NR	NR	NR
Kreuz, 2002	Alemania	n= 46	CP (n=35) vs CR (n=11)	16 (CP) 4 (CR)	CP= 16/35 (46%) CR= 4/11 (36%)	NR	CP= 13/35 (37%) CR= 4/11 (36%)	CP= 3/35 (9%) CR= 0/11	NR
Factor VIII recombinante									
Factor VIII recombinante de primera generación									
Goodeve, 2000	Inglaterra	n= 72	CR (n=72)	22 (CR)	CR= 22/72 (30%)	0.8 (0.6-2.1)	CR= 9/72 (30%)	CR= 13/72 (18%)	NR
Lusher, 2004	Europa y Norteamérica	n= 65	Kogenate	19 (Kog-CR)	CR= 19/65 (29%)	1.25 (0.8-3.2)	CR= 15/65 (23%)	CR= 4/65 (6%)	Ningún caso de infección por hepatitis (A, B y C)
Yoshioka, 2003	Japón	n=31	Kogenate	13 (Kog-CR)	CR= 13/31 (42%)	NR	CR= 6/31 (19%)	CR= 7/31 (23%)	Ningún caso reportado
Factor VIII recombinante de segunda generación									
Giangrande, 2002	Inglaterra	n= 19	Kogenate	2 (Kog-CR)	CR= 2/19 (10%)	NR	CR= 1/19 (5%)	CR= 1/19 (5%)	Ningún caso reportado. Vacunación contra Hepatitis A y B
Kreuz, 2005 Oldenburg, 2006	Alemania	n=37	Kogenate	5 (Kog-CR)	CR= 5/37 (13%)	NR	CR= 4/37 (11%)	CR= 1/37 (3%)	Tasa de eventos adversos no especificados (0.14%). No se observaron seroconversiones
Musso, 2008	Italia	n=13	Kogenate	1 (Kog-CR)	CR= 1/13 (8%)	NR	CR= 1/13 (8%)	CR= 0/13	5 (38%) eventos adversos no especificados
Courter, 2001; Lusher, 2003, 2005	EEUU	n=101	Refacto	32 (Ref-CR)	CR= 32/101 (32%)	1.3 (0.1-5.2)	CR= 16/101 (16%)	CR= 16/101 (16%)	NR
Pollmann, 2007	Alemania, EEU	N= 16	Refacto	3 (Ref-CR)	CR= 3/16 (19%)	1.2 (1-1.4)	CR= 3/16 (19%)	CR= 0/16	Ningún caso reportado

CBP, concentrados de baja pureza; CPI, concentrados plasmáticos de pureza intermedia; CUP, concentrados plasmáticos ultra puros (p.e., concentrados purificados monoclonalmente y concentrados recombinantes); IAR, Inhibidores de alta respuesta; IBR, Inhibidores de baja respuesta; NR, no reportado Fuente: desarrollo de la revisión sistematica

Estimación del tamaño de efecto para las comparaciones estudiadas según factor VIII (plasmático versus recombinante)

Figura 2. Comparación del efecto de factor VIII plasmático versus recombinante en la incidencia de la formación de inhibidores



Fuente: desarrollo de la revisión sistemática

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el uso de factor VIII plasmático comparado con su uso recombinante (SMD= 1.21, 95%CI (0.50-2.96); $P=0.72$, $I^2=0\%$)

Tabla 2. Resultados de la evaluación de la calidad metodológica en los dos estudios que compararon los efectos de factor VIII plasmático versus recombinante según la lista de comprobación STROBE

	Item No	Recomendaciones	Mauser (2001)	Kreuz (2002)
Título y Resumen	1	(a) Indica, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual	N	N
		(b) Proporciona en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado	S	S

Introducción

Contexto/fundamentos	2	Explica las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica	S	S
Objetivos	3	Indica los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada	S	S

Métodos

Diseño	4	Presenta al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio	S	S
Contexto	5	Describe el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos	S	S
Participantes	6	(a) Proporciona los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento	S	S
		Proporciona los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición	S	S
Variables	7	Define claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporciona los criterios diagnósticos	S	S
Fuentes de datos/ mediciones	8	Para cada variable de interés, proporciona las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida	S	S
Sesgos	9	Describe las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo	S	S
Tamaño muestral	10	Explica cómo se determinó el tamaño muestral	S	S
Variables cuantitativas	11	Explica cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explica qué grupos se definieron y por qué	S	S
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión	S	N
		(b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones	S	N
		(c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)	N	N

		(d) Explica cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento	N	N
		(e) Describe el análisis de sensibilidad	S	S

Resultados

Participantes	13	(a) Describe el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados	S	N
		(b) Describe las razones de la pérdida de participantes en cada fase	N	N
		(c) Uso de un diagrama de flujo	N	N
Datos descriptivos	14	(a) Describe las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión.	S	S
		(b) Indica el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés	N	N
		(c) Resume el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)	S	S
Datos de las variables de resultado	15	Describe el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo	S	S
Resultados principales	16	(a) Proporciona estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos	N	N
		(b) Si categoriza variables continuas, describe los límites de los intervalos	S	S
		(c) Si fuera pertinente, valora acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante	N	N

Otros análisis	17	Describe otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)	S	S
----------------	----	---	---	---

Discusión

Resultados clave	18	Resume los resultados principales de los objetivos del estudio	S	S
Limitaciones	19	Discute las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razona tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	S	S
Interpretación	20	Proporciona una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	S	S
Generabilidad	21	Discute la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)	S	S

Otra información

Financiación	22	Especifica la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo	N	N
--------------	----	--	---	---

Fuente: desarrollo de la revisión sistemática

Discusión

Los resultados de esta revisión permitieron determinar que existe una carencia de estudios científicos con alta calidad metodológica que evalúen los efectos de la administración del factor VIII plasmático y recombinante en la formación de inhibidores y en la infección; dicha carencia resulta particular y de mayor magnitud para el uso de factor VIII plasmático. Sin embargo, los datos reportados con respecto al uso de factor VIII recombinante, aunque siendo más numerosos, presentan importantes factores de confusión dados por una notable heterogeneidad clínica y metodológica (p.e., diferencias en tamaño muestral de las cohortes evaluadas, variaciones en el inicio de los regímenes terapéuticos y selección de la población, débil reporte en los seguimientos, etc.). Otros factores a considerar son las inconsistencias en los resultados, la multidireccionalidad de los hallazgos

reportados, la imprecisión en las mediciones y la probable presencia de sesgo de publicación. En adición, el reporte de la incidencia de infección en los estudios incluidos fue de muy baja calidad e incluso no se reportaron datos acerca de esta medida de resultado, lo cual se suma a la dificultad de generalización de estos resultados.

Con base en la descripción previa, e incorporando los lineamientos internacionales - GRADE group⁵ para la gradación de la evidencia científica, se observa que las conclusiones de la actual revisión sistemática permiten otorgar un nivel de evidencia 2C (débil recomendación y bajo nivel de evidencia) al uso de factor VIII plasmático o recombinante (primera y segunda generación) con respecto la formación de inhibidores y el riesgo de infección en pacientes con hemofilia sin tratamiento previo, ya que no se dispone de datos consistentes para una adecuada toma de decisiones en la práctica. Se sugiere el desarrollo de futuros estudios experimentales u observacionales que adopten las guías internacionales, favoreciendo su potencial de riesgo de sesgo, su validez externa e interna y así, la fortaleza de sus conclusiones.

Conclusiones

Se requieren estudios con una mayor calidad metodológica para establecer si existen o no, y en que magnitud diferencias en el perfil de seguridad entre los factores plasmáticos y los recombinantes (en sus distintas generaciones).

Dados los criterios de búsqueda y el protocolo de búsqueda no se identificaron estudios para los factores recombinantes de tercera generación.

Los estudios incluidos no demuestran una superioridad en el perfil de seguridad entre las distintas técnicas de obtención de los Factores VIII (plasmáticos frente a los recombinantes de 1y 2da generación) (GRADE 2C).

La evidencia disponible no permite concluir que exista una superioridad en seguridad de alguno de los tipos de factor VIII, que actualmente se comercializan en Colombia, plasmático y recombinante en sus tres generaciones.

REFERENCIAS

- 1 Khangura S, Konnyu K, Cushman R, Grimshaw J, Moher D. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. *Syst Rev*. 2012;1:10.
- 2 Liberati A, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- 3 Harker J, Kleijnen J. What is a rapid review? A methodological exploration of rapid reviews in Health Technology Assessments. *Int J Evid Based Healthc*. 2012 Dec;10(4):397-410. doi: 10.1111/j.1744-1609.2012.00290.x.
- 4 Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007;4(10):e297.
4. RevMan. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. The Cochrane Collaboration 2011.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ, GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-1051.

ESTUDIOS INCLUIDOS

1. El Alfy MS, Tantawy AA, Ahmed MH, Abdin IA. Frequency of inhibitor development in severe haemophilia A children treated with cryoprecipitate and low-dose immune tolerance induction. *Thromb Haemost* 2000;6:635–8.
2. Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Bongers M, et al. Purity of factor VIII product and incidence of inhibitors in previously untreated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7:364–8.
3. KreuzW, Ettingshausen CE, Zyschka A, et al. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing

-
- plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Haemost* 2002;28:285–90.
4. Goodeve AC, Williams I, Bray GL, Peake IR. Relationship between factor VIII mutation type and inhibitor development in a cohort of previously untreated patients treated with recombinant factor VIII (Recombinate). Recombinate PUP Study Group. *Thromb Haemost* 2000;83:844–8.
 5. Lusher J, Abildgaard C, Arkin S, et al. Human recombinant DNA derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb Haemost* 2004;2:574–83.
 6. Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A, Kogenate Post-Marketing Surveillance Study Group. Evaluation of a recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously untreated patients with hemophilia A. *Int J Hematol* 2003;78:467–74.
 7. Giangrande PLF, for the Kogenate Bayer Study Group. Safety and efficacy of Kogenate Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). *Haemophilia* 2002;8 (Suppl.2):19–22.
 8. KreuzW, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005;3:457–67.
 9. Oldenburg J, Ivaskevicius V, Schröder J, Müller CR, Ganguly A. Genetic background and inhibitors in previously untreated or minimally treated young patients with severe haemophilia A treated with sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Thromb Haemost* 2006;95:903–5.
 10. Musso R, Santagostino E, Faradji A, et al. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thromb Haemost* 2008;99:52–8.
 11. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003;9:38–49.
 12. Lusher JM, Roth DA. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrates in patients with severe haemophilia: an update. *Haemophilia* 2005;11:292–3.



-
13. Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol* 2001;38:52–9.
 14. Pollmann H, Externest D, Ganzer A, et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007;13:131–43.