

Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?

Introducción

Uno de los aspectos más desafiantes del manejo de la hemofilia es el cuidado de un paciente que desarrolla un inhibidor (un anticuerpo dirigido contra el factor infundido que inhibe la función del factor) (19). Las personas que desarrollan inhibidores a menudo ya no pueden usar el reemplazo de factor para tratar el sangrado o para proporcionar profilaxis contra el sangrado (20). Para el dosaje de dichos anticuerpos se dispone de dos ensayos: el ensayo Bethesda clásico y el ensayo Nijmegen Bethesda que es una metodología modificada de la primera (21). Un resultado preciso del dosaje de inhibidores, permitiría una intervención oportuna con el inicio de terapia con agentes bypass (22). En tal contexto, se formuló revisar la evidencia disponible respecto al valor diagnóstico de ambas metodologías.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2.1	Pacientes con sospecha de inhibidores en hemofilia A o B	Nijmegen Bethesda / Bethesda	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de aparición de inhibidores • Razón de verosimilitud (+) o (-) • Repetitividad: Bland Alman • Área bajo la curva • curva ROC • DOR (odds ratio diagnóstico) • Sensibilidad • Especificidad • Falsos positivos • Falsos negativos • Verdaderos positivos • Verdaderos negativos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N°1**), de RS publicadas como artículos científicos y de estudios primarios (**Anexo N°2**).

Se encontró un estudio publicado como artículo científico: Meijer 2009 (23). A continuación, se resumen las características del estudio encontrado:

RS	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Periodo de ejecución	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Meijer 2009	Febrero 2021	2006-2008	<ul style="list-style-type: none"> • Repetitividad: Bland Alman • Falsos positivos • Falsos negativos

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Repetitividad: Método Bland Alman
 - Para este desenlace se contó con un estudio primario: Meijer 2009 (23).
 - Se decidió tomar como referencia el estudio Meijer 2009, por tener calidad aceptable.
 - Para repetitividad, el estudio de Meijer 2009, realizó una valoración con el Método de Bland Alman basado en un análisis de diferencias. El estudio tuvo las siguientes características:
 - La población estuvo constituida por muestras de pacientes con hemofilia (n=165) y sospecha de inhibidores.
 - Se utilizó como estándar una primera muestra con inhibidor título de 1,3 BU/mL.
 - El sesgo promedio entre las dos medidas fue insignificante (0,01 BU/mL).
 - La dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 1,273 - 1,254 BU/mL).
 - Se utilizó como estándar una segunda muestra con inhibidor título de 3,0 BU/mL.
 - El sesgo promedio entre las dos medidas fue insignificante (0,04 BU/mL).
 - La dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 2,385 - 2,314 BU/mL).
- Falsos positivos:
 - Para este desenlace se contó con un estudio primario: Meijer 2009 (23).
 - Se decidió tomar como referencia el estudio Meijer 2009, por tener calidad aceptable.
 - Para falsos positivos, el estudio de Meijer 2009, se utilizó una muestra control negativo con plasma inmunodepletado. El estudio tuvo las siguientes características:
 - **La población** estuvo constituida por muestras de pacientes con hemofilia (n=165) y sospecha de inhibidores. Se compararon estas muestras con las muestras de plasma inmunodepletado.
 - Los resultados falsos positivos del ensayo de Nijmegen fueron el 10%.
 - Los resultados falsos positivos del ensayo Bethesda fueron el 16%.
- Falsos negativos:
 - Para este desenlace se contó con un estudio primario: Meijer 2009 (23).
 - Se decidió tomar como referencia el estudio Meijer 2009, por tener calidad aceptable.
 - Para falsos negativos, el estudio de Meijer 2009, se utilizó una muestra control negativo con títulos bajos 0,9 BU/mL. El estudio tuvo las siguientes características:
 - **La población** estuvo constituida por muestras de pacientes con hemofilia (n=165) y sospecha de inhibidores. Se compararon estas muestras con las muestras de plasma con títulos bajos.

- Los resultados falsos negativos del ensayo de Nijmegen fueron el 11%.
- Los resultados falsos negativos del ensayo Bethesda fueron el 13%.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):




Autores: David García-Gomero Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Repetitividad: RS de Meijer 2009 (23). • Falsos positivos: RS de Meijer 2009 (23). • Falsos negativos: RS de Meijer 2009 (23). 				
Beneficios:				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Hallazgos	Certeza	Importancia
Repetitividad: Bland Altman	1 EO	Estándar: inhibidor título de 1,3 BU/mL. •El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,01 BU/mL. •Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 1,273 - 1,254 BU/mL). Estándar: inhibidor título de 3,0 BU/mL. •El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,04 BU/mL. •Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 2,385 - 2,314 BU/mL).	 MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Falsos positivos	1 EO	Los resultados falsos positivos del ensayo de Nijmegen fueron el 10%. Los resultados falsos positivos del ensayo Bethesda fueron el 16%.	 MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Falsos negativos	1 EO	Los resultados falsos negativos del ensayo de Nijmegen fueron el 11%. Los resultados falsos negativos del ensayo Bethesda fueron el 13%.	 MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
IC: Intervalo de confianza; EO: estudio observacional. Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se decidió bajar dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo: sesgo de revisión y sesgo de gold estándar imperfecto. b. Se decidió bajar un nivel de certeza por evidencia indirecta: no aborda población con hemofilia B.				

Tabla Evidence to Decision (EtD):

Presentación:

Pregunta 2: En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?	
Población:	Pacientes con hemofilia A o B con sospecha de inhibidores.
Prueba diagnóstica	Nijmegen Bethesda
Gold standard/ Reference standard	<ul style="list-style-type: none"> • Bethesda
Propósito	Dosaje de inhibidores
Consecuencias del resultado de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo: tratamiento con agentes bypass • Negativo: tratamiento con concentrado de factores
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Evaluación:

Exactitud de la prueba diagnóstica: ¿Qué tan exacta es la prueba diagnóstica?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy inexacto <input type="radio"/> Inexacto <input type="radio"/> Exacto <input type="radio"/> Muy exacto <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Estándar: inhibidor título de 1,3 BU/mL. • El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,01 BU/mL. Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 1,273 - 1,254 BU/mL). Estándar: inhibidor título de 3,0 BU/mL. • El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,04 BU/mL. • Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 2,385 - 2,314 BU/mL).			El GEG considera que, sobre la base de la evidencia encontrada, la precisión de las pruebas valoradas Nijmegen y Bethesda variaría sobre la base de los títulos de anticuerpos. A consideración del GEG, a menor título de inhibidores el ensayo Nijmegen podría tener una mayor exactitud y a títulos más altos, ambas pruebas podrían ser intercambiables.
Certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces	Certeza de la evidencia	Importancia	El GEG considera que la certeza de evidencia para este desenlace, según lo valorado, es muy baja.
	Repetitividad: Bland Alman	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICO	
	Falsos positivos	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Falsos negativos	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí				El GEG considera que probablemente no, los desenlaces sean importantes para los pacientes, puesto que no se tiene información sobre sensibilidad, especificidad o valores predictivos.
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce				El GEG considera que probablemente el balance de efectos favorece a la intervención: ensayo Nijmegen, especialmente en el contexto de títulos bajos de anticuerpos.
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Costo aproximado ensayo Nijmegen: S/. 104.00 Costo aproximado ensayo Bethesda: S/. 95.00			El GEG considera que los costos y ahorros serían insignificantes debido a que, aproximadamente, ambas pruebas tendrían una diferencia de 20 soles y el número de pacientes en el sistema de salud no es muy grande.

Inequidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que probablemente el impacto en la equidad es similar en ambas pruebas, debido a que las metodologías estarían disponibles en los principales centros donde se trata a los pacientes con hemofilia.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que probablemente la aceptabilidad es similar en ambas pruebas para el personal de salud y los pacientes.
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que todas las pruebas son factibles de implementar.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
	Muy inexacto	Inexacto		Exacto	Muy exacto	Varía	Se desconoce
EXACTITUD DIAGNÓSTICA	Muy inexacto	Inexacto		Exacto	Muy exacto	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente e ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce

ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente si	Si	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente si	Si	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL:	Recomendación fuerte en contra de la prueba	Recomendación condicional en contra de la prueba		Recomendación fuerte a favor la prueba	Recomendación condicional a favor de la prueba	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El GEG consideró que la exactitud de las pruebas sería similar; sin embargo, podría ser mayor para Nijmegen Bethesda en el contexto de títulos bajos de anticuerpos. El ensayo Nijmegen Bethesda podría tener menores daños por tener menos falsos positivos y falsos negativos. Por tal motivo, se decidió emitir una recomendación a favor del ensayo Nijmegen.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que, la certeza de evidencia es muy baja, la implementación de la intervención es factible y sería aceptada por médicos y pacientes. Por tal motivo, se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En pacientes con hemofilia A o B con sospecha de inhibidores, sugerimos utilizar el ensayo Nijmegen Bethesda para confirmar el diagnóstico de presencia de inhibidores.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica respecto a las indicaciones de la prueba de inhibidores. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).</p>	<p>En los siguientes casos indicar la prueba de inhibidores:</p> <ul style="list-style-type: none"> De manera periódica, a los pacientes recién diagnosticados con hemofilia A o B, al menos cada 6-12 meses después de iniciar terapia de reemplazo con concentrado de factor de coagulación

	<p>(CFC), y luego anualmente. Ello considerando exámenes de detección más frecuentes para hemorragias recurrentes o articulaciones diana que ocurren a pesar del reemplazo estándar de factor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A los pacientes con hemofilia A o B que reciben CFC durante más de 5 días consecutivos, dentro de las 4 semanas posteriores a la última infusión. • A los pacientes con hemofilia A o B que tienen una respuesta deficiente o nula a la terapia de reemplazo con CFC adecuada, o que tienen una recuperación o vida media del factor menor de lo esperado. • A los pacientes con hemofilia A o B que se someten a cirugía o en una respuesta postoperatoria subóptima a la terapia de reemplazo con CFC. • A los pacientes con hemofilia B que desarrollan una reacción alérgica a la terapia con Factor IX, incluida la anafilaxia o el síndrome nefrótico.
<p>El GEG considera importante emitir un punto de buena práctica sobre los factores de riesgo para la presencia de inhibidores, para tal fin, considerando el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15) se puntualizan los factores de riesgo más descritos en la literatura.</p>	<p>En los pacientes con hemofilia A, otros posibles factores de riesgo para la presencia de inhibidores son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raza: ascendencia africana negra o ascendencia hispana, • Historia familiar de inhibidores • Genotipo o genes inmunorreguladores, • Severidad de la hemofilia: hemofilia severa, • Uso intensivo de concentrado de factores de coagulación, • Es controversial la hipótesis de que el antecedente de uso de concentrado de factores derivados del plasma o recombinantes sea un factor de riesgo para el desarrollo de inhibidores.
<p>El GEG consideró, según lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15), que es importante definir la presencia de anticoagulante lúpico en todo paciente con hemofilia y sospecha de inhibidores.</p>	<p>Los inhibidores funcionales de la hemostasia que se encuentran con más frecuencia son los anticoagulantes lúpicos, que no están dirigidos contra factores de coagulación específicos y cuya</p>

	presencia debe excluirse antes de la prueba de inhibidor de factor específico.
El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica respecto a los límites de cuantificación del ensayo Nijmegen-Bethesda. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).	El límite de cuantificación del ensayo del inhibidor de Nijmegen-Bethesda FVIII es de alrededor de 0,6 UB/mL. Un título de inhibidor de $\geq 0,6$ UB/mL debe considerarse clínicamente significativo en la hemofilia A y de 0,3 UB/mL en la hemofilia B.
El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica respecto a las definiciones de inhibidores de alta y baja respuesta. Para tal fin, se consideró lo enunciado en el consenso de la Federación Mundial de Hemofilia (15).	Un inhibidor de respuesta baja es un inhibidor $\leq 5,0$ UB, mientras que un inhibidor de respuesta alta es un inhibidor $> 5,0$ UB.