	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Lima, 21 de agosto de 2018

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 03-2018


# Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

# Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida

Ciudad de Lima / Perú / Agosto de 2018

---

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


**Dr. Hans Vásquez Soplopuco**  
Jefe  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
Directora General  
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
Responsable  
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

---

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Lambayeque.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

---

***Globulina antitímocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### Autor

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

### Revisores

Romina Tejada<sup>1</sup>  
Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>


Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Globulina antitímocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Agosto de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 03-2018.


Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

***Globulina antitímocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **TABLA DE CONTENIDO**


MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. OBJETIVO .....	14
III. MÉTODO .....	14
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES .....	22
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	23
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	23
VIII. FINANCIAMIENTO .....	23
IX. REFERENCIAS.....	24
X. ANEXOS .....	28

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Lambayeque.
- La anemia aplásica (AA) es un trastorno de probable etiología autoinmune, caracterizado por pancitopenia periférica asociada a una médula ósea hipocelular persistente. Se estima una incidencia anual de dos casos por millón de habitantes en Europa y América del Norte; mientras que en Perú, no se dispone de información epidemiológica. La AA adquirida se presenta generalmente entre los 10 y 25 años, y en mayores de 60 años. El tratamiento inmunosupresor de primera línea se indica en pacientes sin donante compatible de médula ósea y mayores de 40 años.
- La globulina antitimocítica (ATG) es un fármaco obtenido de animales hiperinmunizados (caballos o conejos) con linfocitos procedentes del timo humano. Su efecto inmunosupresor se produciría por agotamiento de los linfocitos circulantes, originado por lisis dependiente del complemento y/o apoptosis inducida por activación. La ATG equina (hATG) cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para AA severa, mientras que la ATG de conejo (rATG) se encuentra aprobada para manejo del rechazo agudo en trasplante renal, aunque suele emplearse en el tratamiento de la AA severa. En Perú, ambas formulaciones cuentan con registro sanitario vigente.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la globulina antitimocítica en la AA severa adquirida.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes *naïve* con AA severa adquirida; **I:** terapia inmunosupresora con hATG o rATG; **C:** terapia de soporte u otras terapias inmunosupresoras; **O:** tasa de respuesta hematológica, mortalidad, sobrevida global y libre de eventos, recaídas, calidad de vida, eventos adversos y evolución clonal.
- Se identificó dos revisiones sistemáticas (RS), siete ensayos clínicos, dos guías de práctica clínica (GPC) y dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS). Los regímenes que incluyeron ATG mostraron mejor perfil de eficacia y seguridad, respecto a otros tratamientos inmunosupresores como ciclosporina, ciclofosfamida en dosis elevadas o tratamiento de soporte. La hATG mostró mejor respuesta hematológica a los seis meses y menor mortalidad temprana, en comparación con rATG, sin diferencias significativas sobre la respuesta hematológica a los tres y doce meses, recaídas o evolución clonal.
- Las ETS incluidas mostraron resultados discordantes sobre la eficacia y seguridad de ATG.
- Las GPC incluidas recomiendan hATG como terapia de primera línea en niños y adultos sin donante HLA compatible, en pacientes de 35 a 50 años, y como alternativa en mayores de 60 años.
- Las RS incluidas presentaron nivel de confianza bajo y críticamente bajo. Los ensayos clínicos tuvieron alto riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC incluidas mostraron un puntaje entre 76% y 80% en el rigor metodológico.

***Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Lambayeque; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes *naïve* con diagnóstico de anemia aplásica (AA) severa adquirida; **I:** terapia inmunosupresora con globulina antitimocítica equina (hATG) o de conejo (rATG); **C:** terapia de soporte u otras terapias inmunosupresoras; **O:** tasa de respuesta hematológica, mortalidad, supervivencia global y libre de eventos, recaídas, calidad de vida, eventos adversos y evolución clonal.

#### a. Cuadro clínico


La anemia aplásica es un trastorno hematopoyético de probable etiología autoinmune, caracterizado por la presencia de pancitopenia periférica asociada a una médula ósea hipocelular persistente, producido por una respuesta anormal de las células T. Su incidencia estimada anual es de dos casos por cada millón de habitantes en Europa y América del Norte; mientras que, en Perú no se dispone de información epidemiológica. La anemia aplásica adquirida es el tipo más frecuente y se presenta en personas entre los 10 y 25 años, y en mayores de 60 años. La AA severa se define según los criterios de Camitta, en base al recuento de neutrófilos, plaquetas y reticulocitos en sangre periférica y celularidad en médula ósea. En pacientes mayores de cuarenta años con AAS o en niños y adultos que no cuentan con donante HLA compatible se suele emplear terapia inmunosupresora de primera línea con hATG o rATG, aunque también pueden emplearse otros medicamentos inmunosupresores. La hATG cuenta con autorización de la *Food and Drug Administration* (FDA) para AAS, mientras que la rATG solo se encuentra autorizada para la prevención y tratamiento del rechazo agudo en trasplante renal. En Perú, hATG y rATG cuentan con un registro sanitario vigente.

#### b. Tecnología sanitaria

La globulina antitimocítica (ATG) es un medicamento inmunosupresor obtenido de animales hiperinmunizados (caballos o conejos) con linfocitos procedentes del timo humano. Su efecto inmunosupresor se produciría por agotamiento de los linfocitos circulantes, originado por lisis dependiente del complemento y/o apoptosis inducida por activación. La hATG se presenta como solución para perfusión intravenosa en concentración de 250 mg/5ml, siendo recomendada una dosis de 40 mg/kg/día durante cuatro días, mientras que la rATG se presenta en forma de polvo para solución intravenosa en concentración de 25 mg/5 ml tras su reconstitución, siendo recomendada una dosis de 3,75 mg/kg/día durante cinco días.

La hATG se encuentra autorizada por FDA para AA severa desde el año 1985, mientras que la rATG se encuentra autorizada solo como prevención y tratamiento del rechazo agudo en trasplante renal. En Perú, ambas formulaciones cuentan con un registro sanitario vigente.

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el costo de tratamiento en un adulto de 70 kilos, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes, ascendería a entre S/. 40 050.00 y S/. 71 024.40 para hATG (Thymogam®) y S/. 74 730.00 para rATG (Timoglobulina®). En un paciente pediátrico de 20 kilos, los costos ascenderían a entre S/. 11 570.00 y S/. 20 518.16 para Thymogam® y S/. 21 150.00 para Timoglobulina®.

## OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la ATG en el tratamiento de la AA severa adquirida.


## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o cuasi-experimentales, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y evaluaciones económicas de América Latina. La calidad de la evidencia identificada se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de revisiones sistemáticas, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para la valoración del riesgo de sesgo de ensayos clínicos, y el instrumento AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

## RESULTADOS

Se identificó dos revisiones sistemáticas (RS), siete ensayos clínicos, dos guías de práctica clínica (GPC) y dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.

En comparación con terapia de soporte, la hATG mostró a los tres meses mejor tasa de respuesta global, menor mortalidad, y mayor frecuencia de eventos adversos, aunque estos fueron limitados y no produjeron muertes relacionadas con el tratamiento. En comparación con ciclosporina (CsA), la hATG produjo menores eventos adversos y mostró a los tres meses, mejor tasa de respuesta global, parcial y completa, y mayor mortalidad, aunque sin diferencias significativas en la sobrevida global a los tres y doce meses. En comparación con dosis elevadas de ciclofosfamida (CTX), hATG produjo mejor tasa de respuesta global a los tres meses y menores eventos adversos, mientras que rATG no produjo diferencias significativas en la tasa de respuesta a los tres, seis o doce meses, mortalidad a los tres meses, sobrevida global a cinco años, ni en la frecuencia de eventos adversos. La hATG

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


mostró mejor tasa de respuesta global a los seis meses y menor mortalidad temprana en estudios de cohortes que la rATG, mientras que no se observaron diferencias significativas en las recaídas y evolución clonal.

Las dos ETS incluidas mostraron resultados discordantes sobre la eficacia y seguridad de ATG, mientras que las dos GPC incluidas recomiendan hATG como terapia de primera línea en pacientes pediátricos y adultos sin donante HLA compatible, en pacientes de 35 a 50 años, y como alternativa en mayores de 60 años, además de ciclosporina u oximetazona. No se recomienda ATG durante el embarazo. La rATG se recomienda como terapia de segunda línea.

## CONCLUSIONES

- Los regímenes que incluyeron ATG mostraron mejor perfil de eficacia y seguridad en el tratamiento de la AA severa, respecto a otros medicamentos inmunosupresores como CsA, CTX en dosis elevadas o tratamiento de soporte.
- La hATG mostró mejor respuesta hematológica a los seis meses y menor mortalidad temprana, en comparación con rATG, sin diferencias significativas sobre la respuesta hematológica a los tres y doce meses, recaídas o evolución clonal.
- El uso de diferentes definiciones y periodos de medición para los desenlaces de interés, así como el empleo de diferentes dosis y esquemas de tratamiento limitan la comparabilidad de los estudios y podrían afectar la interpretación de los resultados.
- Las dos ETS mostraron conclusiones discordantes sobre la eficacia y seguridad de ATG.
- Las dos GPC recomendaron hATG como terapia de primera línea en pacientes pediátricos y adultos sin donante HLA compatible, en pacientes de 35 a 50 años, y como alternativa en mayores de 60 años, además de ciclosporina u oximetazona. No se recomienda su uso durante el embarazo.
- Las RS incluidas presentaron un nivel de confianza bajo y críticamente bajo. Los ensayos clínicos tuvieron alto riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC incluidas mostraron un puntaje entre 76% y 80% en el rigor metodológico.

**PALABRAS CLAVES:** Globulina antitímocítica, anemia aplásica, evaluación de la tecnología biomédica.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Lambayeque. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados del Hospital Regional se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### 1.1 Cuadro clínico

La anemia aplásica (AA) es un trastorno hematopoyético caracterizado por la presencia de pancitopenia periférica asociada a una médula ósea hipocelular persistente, en ausencia de signos displásicos importantes y fibrosis de médula<sup>1</sup>. Se considera una enfermedad autoinmune, cuyo mecanismo patogénico se encontraría relacionado con una respuesta anormal de las células T en individuos con predisposición genética, lo cual conduce a una sobreproducción de citoquinas que destruyen las células madre y progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea<sup>2,3</sup>.


La AA es un trastorno raro, con una incidencia estimada anual de aproximadamente dos casos por cada millón de habitantes en Europa y América del Norte, siendo dos o tres veces superior en el sudeste asiático<sup>4</sup>. En Perú no se dispone de información respecto a la epidemiología de esta enfermedad.

La AA puede ser hereditaria o adquirida, siendo esta última la más frecuente<sup>5</sup>. La mayoría de casos de AA se presentan en personas entre los 10 y 25 años, y en mayores de 60 años<sup>1,3</sup>. Las causas de la AA adquirida a menudo son difíciles de determinar y en la mayoría de casos se consideran idiopáticas<sup>5</sup>, pese a haberse identificado un gran número de potenciales factores de riesgo, como la exposición a radiación, productos químicos, toxinas, medicamentos, drogas, virus entre otros<sup>1,6</sup>.

El diagnóstico de la AA se basa en la presencia de al menos dos de las siguientes condiciones: hemoglobina < 10 gr/dl, neutrófilos < 50 x 10<sup>9</sup>/L o plaquetas < 15 x 10<sup>9</sup>/L, descartando la presencia

---

*Globulina antitímocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


de otras enfermedades como mielodisplasia hipoplásica, leucemia, insuficiencia medular congénita, infecciones y hemoglobinuria paroxística nocturna<sup>1,2</sup>. La aspiración de médula ósea y la biopsia por trefina son las herramientas más importantes para la confirmación del diagnóstico<sup>1</sup>. Según los criterios de Camitta, se considera AA severa si se cumplen al menos dos de las siguientes condiciones en sangre periférica: conteo de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$ , conteo de plaquetas  $<20 \times 10^9/L$  o conteo de reticulocitos  $<20 \times 10^9/L$ ; y  $<25\%$  de celularidad en médula ósea (o entre 25% y 50% con menos de 30% de células hematopoyéticas residuales)<sup>1</sup>.

El tratamiento de la AA varía según la edad del paciente y grado de severidad de la enfermedad. En pacientes menores de cuarenta años con AA severa y que cuentan con un donante HLA compatible, el trasplante de células hematopoyéticas constituye el tratamiento de primera elección, mientras que en mayores de cuarenta años o pacientes que no cuentan con un donante HLA compatible se indica terapia inmunosupresora de primera línea, usualmente con globulina antitimocítica (ATG) y ciclosporina (CsA)<sup>4</sup>, aunque también pueden emplearse otros medicamentos inmunosupresores.

Existen dos tipos de ATG, la de origen equino (hATG) y la procedente de conejo (rATG). Usualmente se ha indicado hATG como tratamiento de primera línea, reservando el uso de rATG como terapia de rescate en pacientes con AA refractaria o recidivante<sup>5</sup>, basado en resultados de estudios que mostraron una mejor respuesta hematológica de la hATG<sup>1,2,4</sup>. Sin embargo, todos estos estudios determinaron su eficacia a los seis meses. Posteriormente, ensayos de mayor duración han mostrado una eficacia similar entre ambas formulaciones, mientras que investigaciones clínicas y experimentales sugieren una mayor actividad inmunosupresora de la rATG<sup>7</sup>. Por tal motivo, la elección del tipo de formulación de ATG como tratamiento de primera línea permanece en debate.

Cabe mencionar que hATG (Atgam®, Pfizer) cuenta con autorización de la *Food and Drug Administration* (FDA) para anemia aplásica severa desde el año 1985<sup>8</sup>, mientras que la rATG (Thymoglobulin®, Genzyme) solamente se encuentra autorizada para el tratamiento del rechazo agudo en pacientes que reciben trasplante renal, desde el año 1998, ampliando su autorización para la prevención del rechazo agudo en el año 2017<sup>9</sup>. En Perú, la hATG cuenta con un registro sanitario vigente (BE00555) bajo el nombre comercial de Thymogam® (Bharat Serums and Vaccines Ltd., India), mientras que la rATG cuenta con un registro sanitario vigente (BE00732) bajo el nombre comercial de Timoglobulina® (Genzyme, Francia)<sup>10</sup>.

***Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## 1.2 Tecnología sanitaria


La ATG pertenece al grupo de medicamentos llamados inmunosupresores. Es una solución purificada, concentrada y estéril de gamma globulina obtenida de animales hiperinmunizados (caballos o conejos) con linfocitos procedentes del timo humano. Los mecanismos de inmunosupresión de la ATG no han sido determinados, siendo posiblemente originados por el agotamiento de los linfocitos circulantes, con mayor efecto sobre los linfocitos T. La depleción de linfocitos puede ser causada por lisis dependiente del complemento y/o apoptosis inducida por activación. Además, la inmunosupresión puede estar mediada por la unión de anticuerpos a los linfocitos que se traduce en la activación parcial y la inducción de anergia de linfocitos T.

La hATG se presenta en forma de viales conteniendo solución estéril para perfusión intravenosa en concentración de 250 mg/5ml, siendo la dosis recomendada 40 mg/kg/día durante cuatro días<sup>11</sup>. La rATG se presenta en forma de polvo para solución intravenosa conteniendo 25 mg/5 ml tras su reconstitución, siendo la dosis recomendada 3,75 mg/kg/día durante cinco días<sup>3</sup>. Ambas formulaciones deben ser administradas junto con CsA en una dosis de 5 mg/kg/día durante cuatro a seis meses<sup>3</sup>.

Cabe mencionar que hATG es la única formulación de ATG que cuenta con autorización de la FDA para AA severa desde el año 1985<sup>8</sup>, mientras que la rATG se encuentra autorizada para el tratamiento del rechazo agudo en pacientes que reciben trasplante renal desde el año 1998, ampliando su autorización para la prevención del rechazo agudo en el año 2017<sup>9</sup>. En Perú, la hATG cuenta con un registro sanitario vigente (BE00555) bajo el nombre comercial de Thymogam® (Bharat Serums and Vaccines Ltd., India), mientras que la rATG cuenta con un registro sanitario vigente (BE00732) bajo el nombre comercial de Timoglobulina® (Genzyme, Francia)<sup>10</sup>.

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas<sup>12</sup>, el tratamiento de un paciente adulto de 70 kilos, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes, ascendería para el caso de Thymogam® a entre S/. 40 050.00 y S/. 71 024.40 y para el caso de Timoglobulina® a S/. 74 730.00. En un paciente pediátrico de 20 kilos, estos costos ascenderían a entre S/. 11 570.00 a S/. 20 518.16 para el caso de Thymogam® y S/. 21 150.00 para el caso de Timoglobulina® (**Tabla 1**).

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Tabla 1.** Costos del medicamento por ciclo de tratamiento.

Nombre del medicamento	Tipo de paciente	Dosis	N° de viales	Costo unitario (S/.)	Costo total (S/.)
Thymogam® 250 mg/5ml (hATG)	Adulto 70 kg	40 mg/kg/día	45	890,00 a 1 578,32	40 050,00 a 71 024,40
	Niño 20 kg	por 4 días	13		11 570,00 a 20 518,16
Timoglobulina® 25 mg/5 ml (rATG)	Adulto 70 kg	3,75 mg/kg/día	53	1 410,00	74 730,00
	Niño 20 kg	por 5 días	15		21 150,00

**Fuente:** Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la ATG en el tratamiento de la AA severa adquirida.

## III. MÉTODO

### 3.1 Formulación de pregunta PICO


¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de la ATG para el tratamiento de la AA severa adquirida? (Tabla 2).

#### Definición de los desenlaces

- **Tasa de respuesta hematológica:**

**Respuesta completa:** definida como hemoglobina normal para la edad y sexo, recuento de neutrófilos  $> 1.5 \times 10^9/L$  y recuento de plaquetas  $> 150 \times 10^9/L$ , o según definición de los autores.

**Respuesta parcial:** definida como independencia transfusional y no cumplir con los criterios para clasificar como anemia aplásica severa, o según definición de los autores.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Respuesta global:** definida como el reporte acumulado de respuesta parcial y completa, o según definición de los autores.

**Tabla 2.** Pregunta PICO.

**P** Pacientes *naïve* con diagnóstico de AA severa adquirida

**I** Terapia inmunosupresora conteniendo hATG o rATG

**C** Terapia de soporte u otras terapias inmunosupresoras

**Eficacia:**

- Tasa de respuesta hematológica (global, completa y parcial)
- Mortalidad
- Sobrevida global y sobrevida libre de eventos

**O**


- Recaídas
- Calidad de vida

**Seguridad:**

- Eventos adversos
- Evolución clonal

- **Sobrevida global:** tiempo desde la aleatorización o enrolamiento hasta la muerte por cualquier causa.
- **Sobrevida libre de eventos:** tiempo hasta el inicio de los siguientes eventos: recibir un segundo ciclo de inmunosupresión o trasplante de médula ósea; recaída, evolución clonal, sin respuesta después de doce meses de iniciado el tratamiento o muerte, o según definición de los autores.
- **Recaída:** deterioro de los recuentos sanguíneos después de alcanzar una respuesta parcial o completa, o según definición de los autores.
- **Eventos adversos:** eventos no deseados asociados al tratamiento.
- **Evolución clonal:** transformación a síndrome mielodisplásico, leucemia, hemoglobinuria nocturna paroxística, o según definición de los autores.

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

- **Calidad de vida:** Cambios en los puntajes de escalas validadas para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud.

### 3.2 Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la ATG para la AA severa adquirida, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (PubMed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el día 28 de julio de 2018. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.


### 3.3 Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, y ensayos clínicos aleatorios y cuasi-experimentales, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

### 3.4 Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

**Revisiones sistemáticas:** se utilizó la herramienta AMSTAR 2<sup>13</sup>. Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

*Ensayos clínicos aleatorizados y cuasi-experimentales:* se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane<sup>14</sup>, la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

*Guías de práctica clínica:* se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II<sup>15</sup>, compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Selección de estudios


Se identificó dos revisiones sistemáticas<sup>7,16</sup>, siete ensayos clínicos<sup>17-23</sup>, dos guías de práctica clínica<sup>24,25</sup>, y dos evaluaciones de tecnología sanitaria<sup>3,26</sup> que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas en América Latina (**Anexos 04 y 05**).

Las dos RS incluidas compararon la eficacia entre hATG y rATG. Los ensayos clínicos incluidos fueron desarrollados en Asia (China y Japón), Europa (Alemania, Francia, Bélgica y Suiza) y América del Norte (Estados Unidos), y compararon mayormente la eficacia de hATG versus otras terapias inmunosupresoras basadas en ciclosporina, ciclofosfamida en dosis elevadas y terapia de soporte (**Anexo 06**).

### 4.2 Principales resultados relacionados con la eficacia

#### Tasa de respuesta hematológica

En comparación con tratamiento de soporte, hATG produjo mayor tasa de respuesta global a los tres meses (52,4% vs. 0%,  $p=0,0005$ )<sup>17</sup>.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

En comparación con ciclosporina (CsA), hATG produjo mayor tasa de respuesta. En un ECA<sup>18</sup>, la respuesta global a los tres meses en el grupo hATG fue 64,3%, en comparación con 50% en el grupo CsA. Las diferencias se mantuvieron a favor de hATG cuando se consideró solo respuesta parcial y completa (35,7% vs. 25%, respectivamente). En un segundo ECA<sup>19</sup>, los pacientes que recibieron hATG obtuvieron mejor respuesta completa y parcial a los tres meses, en comparación con CsA (16% vs. 11,6%, respectivamente).


En comparación con dosis altas de ciclofosfamida (CTX), los resultados variaron en función al tipo de formulación de ATG. Un ECA<sup>23</sup> no reportó diferencias significativas entre rATG y CTX sobre la respuesta global a los tres, seis o doce meses. Un segundo ECA<sup>21</sup> obtuvo mayor respuesta global a los tres meses en pacientes tratados con hATG, respecto a CTX (78% vs. 47%,  $p=0,035$ ).

Dos meta-análisis<sup>7,16</sup> compararon la respuesta hematológica según el tipo de formulación de ATG. Los pacientes que recibieron hATG presentaron a los seis meses mayor respuesta global (RR [riesgo relativo]= 1,27; IC 95%: 1,05 a 1,54;  $p=0,02$ ), y mayor respuesta completa, tanto en ECAs (OR [razón de riesgos]= 3,73; IC 95%: 1,75 a 7,94;  $p=0,0006$ ), como en estudios de cohortes (OR= 1,65; IC 95%: 1,10 a 2,46;  $p=0,02$ ). A los tres meses, la tasa de respuesta completa fue superior en pacientes con hATG solo en ECAs, pero no en estudios de cohortes, mientras que a los doce meses no se reportaron diferencias estadísticamente significativas.

### **Mortalidad**

La tasa de mortalidad temprana a los tres meses de tratamiento fue menor en los regímenes que incluyeron hATG, en comparación con tratamiento de soporte (19% vs. 33%, respectivamente)<sup>17</sup> y mayor en comparación con CsA (23% vs. 3,3%, respectivamente)<sup>19</sup>. Tanto hATG, como rATG produjeron similar tasa de mortalidad temprana, en comparación con CTX<sup>21,23</sup>.

Dos meta-análisis<sup>7,16</sup> evaluaron la mortalidad temprana entre hATG y rATG. Cuando se consideró mortalidad temprana a los 3 meses y analizó en forma conjunta ensayos clínicos y estudios de cohortes no se hallaron diferencias significativas (RR= 1,33; IC 95%: 0,69 a 2,57;  $p=0,07$ )<sup>16</sup>. Cuando se consideró mortalidad temprana según definición de los autores (entre dos y cuatro meses), solo se halló diferencias significativas a favor de hATG en los estudios de cohortes (RR= 0,52; IC 95%: 0,31 a 0,87;  $p=0,01$ ), pero no en los ensayos clínicos<sup>7</sup>.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### **Sobrevida global**

Tres ECA<sup>17,19,23</sup> evaluaron este desenlace sin reportar diferencias significativas entre hATG y terapia de soporte a los dos años (62% vs. 41%,  $p=0,26$ )<sup>17</sup>, entre hATG y CsA a los tres meses (75% vs. 88%) y a los doce meses (64% vs. 70%)<sup>19</sup>, ni entre rATG y CTX a los cinco años (80,7% vs. 81,2%,  $p=0,968$ )<sup>23</sup>.

### **Sobrevida libre de eventos**

Un solo ECA<sup>23</sup> evaluó la sobrevida libre de eventos a los cinco años de un régimen basado en CTX + CsA, en comparación con rATG + CsA, sin hallar diferencias estadísticamente significativas (68,2% vs. 67,3%,  $p=0.909$ ).

### **Recaídas**

Un ECA<sup>23</sup> reportó similar incidencia acumulada de recaídas entre un régimen de tratamiento con CTX + CsA, en comparación con rATG + CSA (5,7% vs. 5,2%). Un meta-análisis de dos estudios de cohortes<sup>7</sup>, no reportó diferencias significativas en la probabilidad de recaídas en pacientes tratados con rATG, en comparación con hATG (HR [hazard ratio]=2,01; IC 95%: 0,99 a 4,05;  $p=0,05$ ).

### **Calidad de vida**


Ningún estudio incluido evaluó este tipo de desenlace.

## **4.3 Principales resultados relacionados con la seguridad**

### **Eventos adversos**

En comparación con tratamiento de soporte, hATG produjo mayores eventos adversos, principalmente fiebre, resfríos, urticaria o rash que se produjeron en todos los pacientes durante el periodo de infusión, y disminución de plaquetas que ameritaron en la mayoría de casos transfusión diaria. No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento<sup>17</sup>.

Dos ECA<sup>18,19</sup> compararon los eventos adversos asociados al uso de hATG y CsA. Los eventos adversos más frecuentes en pacientes tratados con hATG fueron fiebre, escalofríos, urticaria, hipotensión e hipertensión leve, enfermedad del suero, elevación de fosfatasa alcalina e hipertrofia gingival. Ambos ECA reportaron mayores eventos adversos serios como

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

nefrotoxicidad y hepatotoxicidad en pacientes tratados con CsA, lo cual produjo en algunos casos la discontinuación del tratamiento.

Dos ECA<sup>21,23</sup> presentaron resultados sobre eventos adversos asociados al uso de ATG en comparación con CTX mostrando resultados inconsistentes. En un ECA<sup>23</sup> que comparó rATG versus CTX, los eventos adversos más frecuentes en el grupo CTX fueron alopecia, náuseas e infecciones, mientras que en el grupo rATG fueron fiebre, enfermedad del suero e infecciones. En este estudio los eventos adversos fueron bien tolerados y no se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento. En sentido contrario, un ECA<sup>21</sup> que comparó hATG versus CTX, reportó tres muertes dentro de las primeras seis semanas de tratamiento y cuatro infecciones fúngicas invasivas en los pacientes que recibieron CTX, lo cual produjo que el ensayo clínico fuese terminado prematuramente.

### **Evolución clonal**

No se reportaron diferencias significativas en la evolución clonal en pacientes tratados con CTX, respecto a rATG (6,25% versus 5,4%) con una mediana de seguimiento de 61 meses<sup>23</sup>, o hATG (8% versus 14%,  $p=0,035$ ) con una mediana de seguimiento de 38 meses<sup>22</sup>.


En un meta-análisis no se reportaron diferencias significativas en el riesgo de evolución clonal entre rATG y hATG, tanto a nivel de ensayos clínicos (OR=1,59; IC 95%: 0,53 a 4,78,  $p=0,41$ ), como a nivel de estudios de cohortes (OR=2,13; IC 95%: 0,86 a 5,26,  $p=0,10$ ).

### **4.4 Evaluaciones de tecnología sanitaria**

La ETS del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina)<sup>26</sup> publicada el año 2006, concluye que *“varios ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales demuestran consistentemente que el régimen con inmunoglobulinas para el tratamiento de la anemia aplásica moderada a severa produce mayores aumentos en las cuentas en sangre periférica y disminución de los requerimientos transfusionales, en comparación con tratamientos que no incluyen inmunoglobulinas”*.

En sentido opuesto, la ETS del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (Colombia)<sup>3</sup> publicada el año 2014 concluye que *“la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la inmunoglobulina antitimocítica es limitada y de baja calidad. Con los hallazgos obtenidos de la*

***Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

*revisión no es posible determinar la superioridad de esta tecnología frente a otras opciones de tratamiento disponibles”.*

#### **4.5 Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica**

Las dos GPC incluidas fueron desarrolladas en Inglaterra por la Sociedad Británica de Hematología<sup>11</sup> y en México por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud<sup>24</sup>. La GPC británica fue dirigida exclusivamente a pacientes adultos, mientras que la GPC de México fue dirigida exclusivamente a pacientes pediátricos menores de 16 años.

La GPC británica<sup>11</sup> recomienda el uso de hATG combinada con CsA como primera línea de tratamiento en pacientes con AA severa que no cuenten con donante de médula ósea HLA compatible y en pacientes de 35 a 50 años. En mayores de 60 años, además, incluye como alternativa el uso de CsA sola u oximetolona. En el embarazo no se recomienda el uso de ATG. El uso de rATG se recomienda como tratamiento de segunda línea.


La GPC mexicana<sup>24</sup> recomienda en pacientes pediátricos sin donador compatible el uso combinado de hATG, CsA, factor estimulante de colonias y metilprednisolona, mientras que el uso de rATG se recomienda como tratamiento de segunda línea. Las recomendaciones completas de ambas GPC se describen en el **Anexo 07**.

#### **4.6 Evaluación de calidad**

La revisión sistemática de Hayakawa *et al.*<sup>16</sup>, fue evaluada como nivel de confianza críticamente bajo por presentar tres debilidades críticas: (1) no contar con un protocolo previamente registrado, (2) no combinar apropiadamente los resultados en la síntesis cuantitativa, al analizar en forma combinada estudios con diferentes diseños, y (3) no discutir sobre los riesgos de sesgo de los estudios individuales. La revisión sistemática de Yang *et al.*<sup>7</sup>, fue considerada como nivel de confianza bajo, al presentar una debilidad crítica por no discutir sobre los riesgos de sesgo de los estudios individuales (**Anexo 08a**).

Todos los ensayos clínicos incluidos presentaron alto riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Cinco estudios presentaron alto riesgo de sesgo de selección, debido a limitaciones en la aleatorización u ocultamiento de la asignación al tratamiento. Todos los estudios presentaron alto riesgo de sesgo de realización y detección, al no haber realizado

***Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018***


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

cegamiento de los participantes, del personal o de los evaluadores, debido a la naturaleza de las intervenciones. Todos los estudios presentaron bajo riesgo de sesgo de desgaste, mientras que el riesgo de sesgo de notificación fue poco claro debido a la ausencia de un protocolo registrado. Otras fuentes de sesgo fueron reportadas en tres estudios. Los estudios de Champlin *et al.*<sup>17</sup> y Gluckman *et al.*<sup>19</sup> emplearon terapia cruzada en los no respondedores a los tres meses, lo que podría sesgar los efectos de la terapia inicial sobre desenlaces medidos a más largo plazo, mientras que en el estudio de Zhang *et al.*<sup>23</sup> los pacientes que recibieron ATG tuvieron mejor situación económica que aquellos que recibieron CTX (**Anexo 08b**).

Las GPC desarrolladas en Inglaterra<sup>11</sup> y México<sup>24</sup> obtuvieron una valoración global de calidad del 83% y 86,4%, respectivamente. En ambas GPC, los mayores puntajes promedio correspondieron a los dominios “Independencia editorial” (100%, para ambas GPC), “Claridad de la presentación” (95,2% para ambas GPC) y “Alcance y objetivo” (85,7% y 95,2%, respectivamente), mientras que los puntajes promedio más bajos correspondieron a los dominios “Aplicabilidad” (64,3% y 71,4%, respectivamente) y “Participación de los implicados” (76,2% para ambas GPC) (**Anexo 08c**).

## V. CONCLUSIONES

- Los regímenes que incluyeron ATG mostraron mejor perfil de eficacia y seguridad en el tratamiento de la AA severa, respecto a otros medicamentos inmunosupresores como CsA, CTX en dosis elevadas o tratamiento de soporte.
- La hATG mostró mejor respuesta hematológica a los seis meses y menor mortalidad temprana, en comparación con rATG, sin diferencias significativas sobre la respuesta hematológica a los tres y doce meses, recaídas o evolución clonal.
- El uso de diferentes definiciones y periodos de medición para los desenlaces de interés, así como el empleo de diferentes dosis y esquemas de tratamiento limitan la comparabilidad de los estudios y podrían afectar la interpretación de los resultados.
- Las dos ETS muestran conclusiones discordantes sobre la eficacia y seguridad de ATG.
- Las dos GPC recomiendan hATG como terapia de primera línea en pacientes pediátricos y adultos sin donante HLA compatible, en pacientes de 35 a 50 años, y como alternativa en

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

mayores de 60 años, además de ciclosporina u oximetazona. No se recomienda su uso durante el embarazo.

- Las RS incluidas presentaron un nivel de confianza bajo y críticamente bajo. Los ensayos clínicos tuvieron alto riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC incluidas mostraron un puntaje entre 76% y 80% en el rigor metodológico.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**


AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración. RT y PC revisaron la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.


## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## IX. REFERENCIAS

1. Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol.* 2015;101(6):527-35.
2. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017;129(11):1428-36.
3. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Efectividad y seguridad de los regímenes de tratamiento que incluyen inmunoglobulina antitimocítica comparados con ciclofosfamida, ciclosporina, danazol y terapia de soporte. Bogotá, Colombia: IETS; 2014.
4. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(12):70.
5. Dolberg OJ, Levy Y. Idiopathic aplastic anemia: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):569-73.
6. Boddu PC, Kadia TM. Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: a comprehensive review. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(5):433-48.
7. Yang N, Chen J, Zhang H, Dai Z, Yao H, Ma X, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naïve aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2017;96(12):2031-43.
8. U.S. Food & Drug Administration. Vaccines, Blood & Biologics. Atgam® [Internet]. [citado 28 de julio de 2018]. Disponible en:  
<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm198657.htm>
9. U.S. Food & Drug Administration. Vaccines, Blood & Biologics. Thymoglobulin® [Internet]. [citado 28 de julio de 2018]. Disponible en:  
<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm198657.htm>
10. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 28 de julio de 2018]. Disponible en:  
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
11. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016;172(2):187-207.
12. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 28 de julio de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
15. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 17 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
16. Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, Harada N, Kameda K, Ugai T, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2017;105(5):578-86.
17. Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. *N Engl J Med*. 1983;308(3):113-8.
18. Frickhofen N, Heit W, Raghavachar A, Porzsolt F, Heimpel H. Treatment of aplastic anemia with cyclosporin A, methylprednisolone, and antithymocyte globulin. *Klin Wochenschr*. 1986;64(22):1165-70.
19. Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, Boogaerts M, Briere J, Donadio D, et al. Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood*. 1992;79(10):2540-6.
20. Suzuki T, Kobayashi H, Kawasaki Y, Okazuka K, Hatano K, Fujiwara S-I, et al. Efficacy of combination therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A as a first-line treatment in adult patients with aplastic anemia: a comparison of rabbit and horse formulations. *Int J Hematol*. 2016;104(4):446-53.
21. Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, Plante M, Nunez O, Dunbar CE, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2000;356(9241):1554-9.
22. Tisdale JF, Maciejewski JP, Nuñez O, Rosenfeld SJ, Young NS. Late complications following treatment for severe aplastic anemia (SAA) with high-dose cyclophosphamide (Cy): follow-up of a randomized trial. *Blood*. 2002;100(13):4668-70.
23. Zhang F, Zhang L, Jing L, Zhou K, Wang H, Peng G, et al. High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2013;41(4):328-34.
24. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento del síndrome de falla medular en edad pediátrica en el tercer nivel de atención. México, D. F.: CENETEC; 2009.


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

25. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con enfermedad de Gaucher tipo 1. Quito: MSP; 2013.
26. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Informe de respuesta rápida N° 76. Principales usos de las inmunoglobulinas antilinfocitarias: manejo del rechazo a transplantes y de la anemia aplásica severa. Buenos Aires, Argentina: IECS; 2006.
27. van Zeventer IA, Schreurs JWGM, van den Berg E, Mulder AB, Vellenga E, Huls G, et al. Efficacy of antithymocyte globulin as first-line treatment for aplastic anemia-a single-center experience. *Ann Hematol.* 2018;97(4):727-30.
28. van der Hem JGK, de Wreede LC, Brand A, Veelken H, Falkenburg JHF, Halkes CJM. Long-term risk of cancer development in adult patients with idiopathic aplastic anemia after treatment with anti-thymocyte globulin. *Haematologica.* 2017;102(10):e382-3.
29. Tjon JM-L, de Groot MR, Sypkens Smit SMA, de Wreede LC, Snijders TJF, Koene HR, et al. Short-term efficacy and safety of antithymocyte globulin treatment in elderly patients with acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2018;180(3):459-62.
30. Chuncharunee S, Wong R, Rojnuckarin P, Chang C-S, Chang KM, Lu M-Y, et al. Efficacy of rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment of severe aplastic anemia: an Asian multicenter retrospective study. *Int J Hematol.* 2016;104(4):454-61.
31. Jalaikhoo H, Khajeh-Mehrizi A. Immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia: a single-center retrospective study. *PloS One.* 2015;10(5):e0126925.
32. Agarwal MB, Jijina F, Shah S, Malhotra P, Damodar S, Ross C. Safety and efficacy of indigenous equine antithymocyte globulin along with cyclosporine in subjects with acquired aplastic anemia. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus.* 2015;31(2):174-9.
33. Pawelec K, Salamonowicz M, Panasiuk A, Demkow U, Kowalczyk J, Balwierz W, et al. First-line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: rabbit antithymocyte globulin. *Adv Exp Med Biol.* 2015;836:55-62.
34. Garanito MP, Carneiro JDA, Odone Filho V, Scheinberg P. Outcome of children with severe acquired aplastic anemia treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine A. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(5):523-7.
35. Jeong DC, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, et al. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica.* 2014;99(4):664-71.
36. Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, et al. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood.* 2013;121(5):862-3.


*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

37. Yoshimi A, Niemeyer CM, Führer MM, Strahm B. Comparison of the efficacy of rabbit and horse antithymocyte globulin for the treatment of severe aplastic anemia in children. *Blood*. 2013;121(5):860-1.
38. Kadia TM, Borthakur G, Garcia-Manero G, Faderl S, Jabbour E, Estrov Z, et al. Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2012;157(3):312-20.
39. Halkes CJM, Veelken H, Falkenburg JHF. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1842-3; author reply 1843-1844.
40. Mathisen MS, Ravandi F. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1842; author reply 1843-1844.
41. Afable MG, Shaik M, Sugimoto Y, Elson P, Clemente M, Makishima H, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica*. 2011;96(9):1269-75.
42. Atta EH, Dias DSP, Marra VLN, de Azevedo AM. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol*. 2010;89(9):851-9.
43. Jiang S, Wang Y, Shi W, Shao Y, Qiao X, Lin J, et al. The benefit of ATG in immunosuppressive therapy of children with moderate aplastic anemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009;26(5):313-20.
44. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, Tichelli A, Risitano AM, Passweg JR, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 2012;119(23):5391-6.
45. Heublein S, Wehner F, Höchsmann B, Hochhaus A, Hartmann M, La Rosée P. Modelling cost effectiveness of horse antithymocyte globulin for treating severe aplastic anaemia in Germany. *Ann Hematol*. 2013;92(6):825-30.
46. Esperou H, Devergie A, Lehn P, Lallemand A, Gluckman E. A randomized study comparing ciclosporin A and antithymocyte globulin for treatment of severe aplastic anemia. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1989;31(2):65-8.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **X. ANEXOS**

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 01

### DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed)**

Para la búsqueda en la base de datos Medline (Pubmed) se utilizó la siguiente estrategia:

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Aplastic anemia, idiopathic [Supplementary Concept]	34
2	Anemia, aplastic [mh]	15942
3	"Aplastic anemia" [tiab]	7520
4	#1 OR #2 OR #3	18035
5	thymoglobulin [Supplementary Concept]	262
6	lymphoglobuline [Supplementary Concept]	6
7	thymoglobulin [tiab]	767
8	anti-thymocyte globulin [tiab]	1085
9	antithymocyte globulin [tiab]	2808
10	anti-T-lymphocyte [tiab]	184
11	anti-human thymocyte immunoglobulin [tiab]	17
12	ATGAM [tiab]	131
13	rATG [tiab]	339
14	hATG [tiab]	28
15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	4752
16	#4 AND #15	855
17	#16 NOT transplant* [tiab]	389


Fecha de búsqueda: 28 de julio de 2018

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS**

Para la búsqueda en la base de datos LILACS se utilizó la siguiente estrategia:

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	aplastic anemia [Palabras] and globulin [Palabras] and antithymocyte [Palabras]	17

Fecha de búsqueda: 28 de julio de 2018


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library**

Para la búsqueda en la base de datos The Cochrane Library se utilizó la siguiente estrategia:

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Anemia, Aplastic] this term only	195
2	"aplastic anemia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	428
3	#1 or #2	485
4	thymoglobulin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	354
5	lymphoglobuline:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
6	anti-thymocyte globulin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	220
7	antithymocyte globulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	435
8	anti-T-lymphocyte:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
9	anti-human thymocyte immunoglobulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
10	ATGAM:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67
11	rATG:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	109
12	hATG:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
13	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	993
14	#3 and #13	99


Fecha de búsqueda: 28 de julio de 2018

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 02

### ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Aplastic anemia	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Aplastic anemia Filter: Guidance, clinical guidelines	1	0	Cáncer hematológico
National Clinical Guideline Centre (NGC), Reino Unido	Aplastic anemia	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Aplastic anemia	0	0	
British Society for Haematology	Aplastic anaemia	1	1	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Aplastic anemia	7	0	Diferente tipo de publicación (7)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guriasalud.es)	Anemia aplásica	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Anemia aplásica	1	1	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Anemia aplásica	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Anemia aplásica	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Anemia aplásica	10	0	Diferente enfermedad (2), diferente tipo de publicación (8)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Anemia aplásica	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Anemia aplásica	0	0	


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### ANEXO 03

## ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

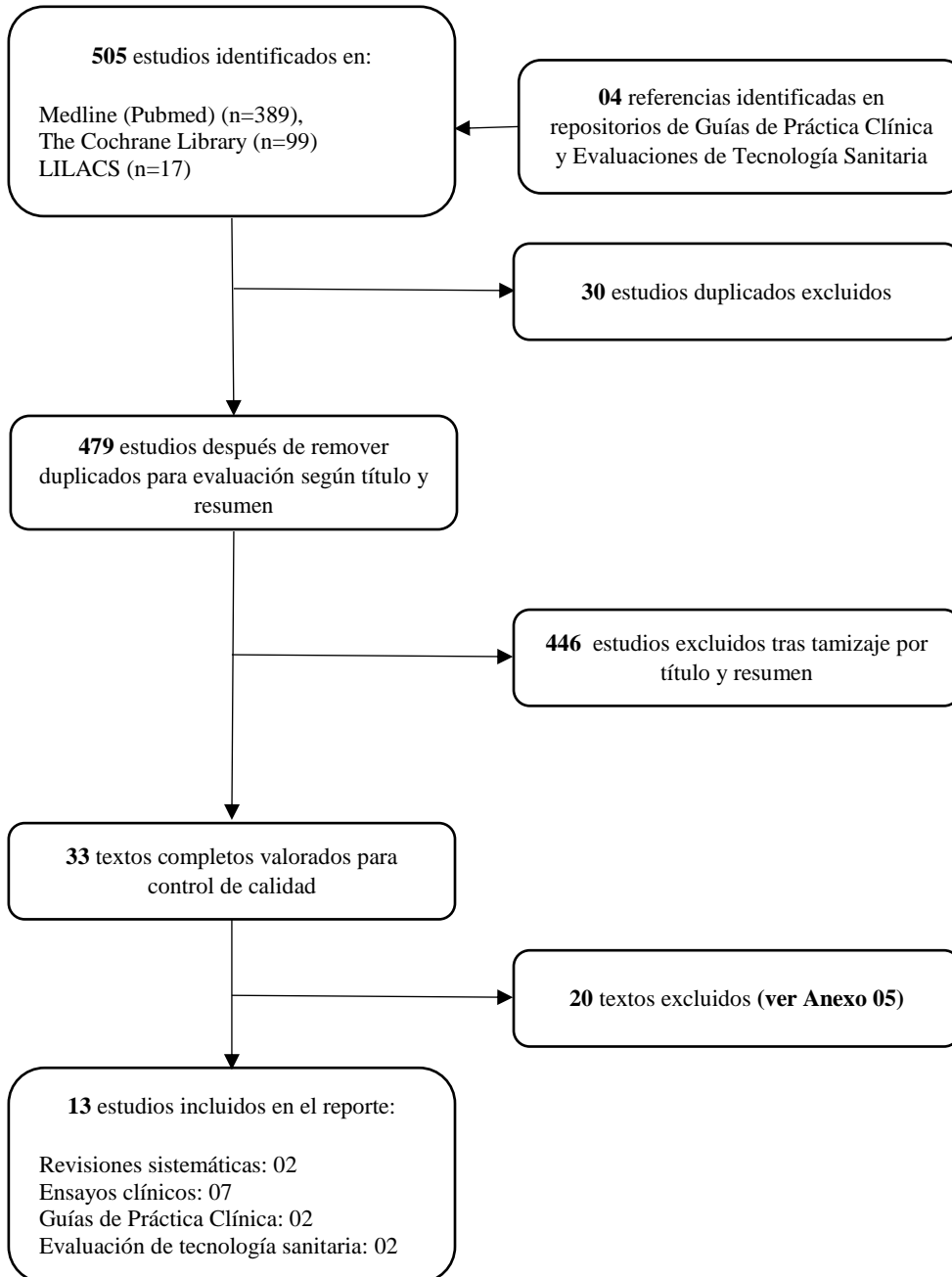
Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Globulina Anemia aplásica	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Globulina Anemia aplásica	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Globulina Anemia aplásica	10	1	Diferente medicamento (7), diferente tipo de publicación (2)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Globulin AND aplastic anemia	4	0	Diferente medicamento (4)
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Globulina Anemia aplásica	22	1	Diferente patología (21)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Globulina Anemia aplásica	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Aplastic anemia	6	0	Diferente medicamento (3), diferente tipo de publicación (3)
National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido	Globulin	2	0	Diferente tipo de publicación (2)


*Globulina antitímocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**ANEXO 04**

**FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA**




	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 05

### MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	van Zeventer IA <i>et al.</i> <sup>27</sup>	Carta al editor
2	van der Hem JGK <i>et al.</i> <sup>28</sup>	Carta al editor
3	Tjon JM <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Carta al editor
4	Chuncharunee S <i>et al.</i> <sup>30</sup>	No compara intervenciones de interés
5	Jalaeikhoo H <i>et al.</i> <sup>31</sup>	No compara intervenciones de interés
6	Agarwal MB <i>et al.</i> <sup>32</sup>	No compara intervenciones de interés
7	Pawelec K <i>et al.</i> <sup>33</sup>	No compara intervenciones de interés
8	Garanito MP <i>et al.</i> <sup>34</sup>	No compara intervenciones de interés
9	Jeong DC <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Incluido en las RS de Yang <i>et al.</i> y Hayakawa <i>et al.</i>
10	Takahashi Y <i>et al.</i> <sup>36</sup>	Carta al editor
11	Yoshimi A <i>et al.</i> <sup>37</sup>	Incluido en las RS de Yang <i>et al.</i> y Hayakawa <i>et al.</i>
12	Kadia TM <i>et al.</i> <sup>38</sup>	No compara intervenciones de interés
13	Halkes CJM <i>et al.</i> <sup>39</sup>	Incluido en las RS de Yang <i>et al.</i>
14	Mathisen MS <i>et al.</i> <sup>40</sup>	Carta al editor
15	Afable MG <i>et al.</i> <sup>41</sup>	Incluido en las RS de Yang <i>et al.</i> y Hayakawa <i>et al.</i>
16	Atta EH <i>et al.</i> <sup>42</sup>	Incluido en las RS de Yang <i>et al.</i> y Hayakawa <i>et al.</i>
17	Jiang S <i>et al.</i> <sup>43</sup>	Pacientes con anemia aplásica moderada
18	Marsh JC <i>et al.</i> <sup>44</sup>	Incluido en las RS de Yang <i>et al.</i> y Hayakawa <i>et al.</i>
19	Heublein S <i>et al.</i> <sup>45</sup>	Evaluación económica realizada en Alemania
20	Esperou <i>et al.</i> <sup>46</sup>	No disponible a texto completo


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 06. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

**ANEXO 6a.** Características de las revisiones sistemáticas incluidas.

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	N° de estudios incluidos	Definición de tasa de respuesta	Definición de mortalidad temprana
Hayakawa <i>et al.</i> (2017)	PubMed (1946 a Junio 2014), The Cochrane Library (hasta Junio 2014), Web of Science (1980 a 8 junio 2014), CINAHL (1983 a Junio 2014)	Ensayos clínicos aleatorizados, ensayos controlados no aleatorizados y estudios de cohorte prospectiva y retrospectiva	13	<b>Respuesta global:</b> Recuperación del recuento sanguíneo hasta no cumplir criterios para ser considerada AA severa e independencia de transfusión sanguínea. En un estudio se definió solo como independencia de transfusión sanguínea	Dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento con ATG
Yang <i>et al.</i> (2017)	The Cochrane Library (hasta el 2 de noviembre 2015), PubMed (hasta el 20 noviembre 2015), EMBASE (hasta 1 Diciembre 2015).	Ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte controlados	14	<b>Respuesta parcial:</b> Cumplimiento simultáneo de: hemoglobina $\geq$ 80 g/L, recuento de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ y recuento de neutrófilos $>0.5 \times 10^9/L$ .	Según definición de los autores (entre dos y cuatro meses desde el inicio de tratamiento con ATG)

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**ANEXO 6b.** Características de los estudios primarios.


Autor y año de publicación	País	N° participantes (intervención/control)	Intervención	Comparación	Duración del seguimiento	Definición de tasa de respuesta	Definición de mortalidad temprana
Champlin <i>et al.</i> (1983)	Estados Unidos	21/21	Globulina antitimocítica equina ATGAM® (20 mg/kg/día durante ocho días) más prednisona (40 mg x m <sup>2</sup> de superficie corporal por día)	Cuidado de soporte hematológico (transfusión de glóbulos rojos si Hb < 7 g/dL y plaquetas en caso de hemorragias) y antibióticos en caso de fiebre >38,5° C (amikacina 5 mg/kg cada ocho horas y carbenicilina 75 mg/kg cada cuatro horas o piperacilina 40 mg/kg cada cuatro horas)	2 años (mediana: 406 días)	<b>Respuesta global:</b> ↑ granulocitos en sangre periférica (>0.5 x 10 <sup>9</sup> /L desde la línea base), ↑ plaquetas (>30 x 10 <sup>9</sup> /L desde la línea base) o resolución completa de requerimientos de transfusión sanguínea. Cualquier respuesta confirmada por más de tres recuentos de sangre realizados con más de una semana de diferencia	Dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento
Frickhofen <i>et al.</i> (1986)	Alemania	16/7	- Globulina antitimocítica equina ATGAM® ((20 mg/kg/día durante ocho días) - Ciclosporina (5 mg/kg dos veces al día, el día 1 y a partir de allí 1.5 a 3 mg/kg dos veces al día) - Metilprednisolona (2.5 mg/kg dos veces al día por 8 días)	- Ciclosporina (5 mg/kg dos veces al día, el día 1 y a partir de allí 1.5 a 3 mg/kg dos veces al día) - Metilprednisolona (2.5 mg/kg dos veces al día por 8 días)	4-25 meses (mediana: 12 meses)	<b>Respuesta completa</b> Hemoglobina ≥ 12 g/dl, granulocitos >1,5 x 10 <sup>9</sup> /L, y plaquetas > 100 x 10 <sup>9</sup> /L  <b>Respuesta parcial</b> ↑ granulocitos, plaquetas o reticulocitos por encima del 150% de los valores basales (↑0,5 x 10 <sup>9</sup> /L granulocitos, ↑30 x 10 <sup>9</sup> /L plaquetas o ↑30 x 10 <sup>9</sup> /L reticulocitos) y resolución completa de requerimiento de transfusión de glóbulos rojos y plaquetas	Dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento

*Continúa en la siguiente página...*

**ANEXO 6b.** Características de los estudios primarios.

*Continuación...*

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


Autor y año de publicación	País	N° participantes (intervención/control)	Intervención	Comparación	Duración del seguimiento	Definición de tasa de respuesta	Definición de mortalidad temprana
Gluckman <i>et al.</i> (1992)	Francia, Bélgica y Suiza	56/60	- Globulina antitimocítica equina Lymphoglobulin® (12 mg/kg/día durante 5 días) - Metilprednisolona (5 mg/kg, días 1 al 4; 4 mg/kg, días 5 al 8 ) - Prednisona (2 mg/kg, días 9 al 14; 1 mg/kg, días 15 al 21; 0,5 mg/kg, días 22 al 28; 0,2 mg/kg, días 29 al 60)	Ciclosporina 6 mg/kg al día dividida en dos tomas (dosis modificada semanalmente de acuerdo a los niveles de ciclosporina en suero) durante 6 meses	2 años (mediana: 19 meses)	<b>Respuesta completa</b> Hemoglobina $\geq 12$ g/dl, granulocitos $>1,5 \times 10^9/L$ , plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ y ausencia de transfusión durante dos semanas  <b>Respuesta parcial</b> Incremento por al menos un mes de granulocitos $0,5 \times 10^9/L$ , y plaquetas $30 \times 10^9/L$ desde la línea de base asociada con una mejora de las infecciones y disminución de requerimiento de transfusiones	Dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento
Tisdale <i>et al.</i> (2000 y 2002)	Estados Unidos	16/15	- Globulina antitimocítica equina (40 mg/kg/día durante 4 días) - Ciclosporina (12 mg/kg con ajuste para mantener concentraciones de 200–400 ug/L, durante 6 meses)	- Ciclofosfamida (50 mg/kg/día durante 4 días) concomitante con mesna. - Ciclosporina (12 mg/kg con ajuste para mantener concentraciones de 200–400 ug/L, durante 6 meses)	21.9 meses (rango: 1-33 meses)	<b>Respuesta completa</b> Con recuento sanguíneo normal o cercano al normal (por ejemplo, neutrófilos $\geq 1,00 \times 10^9/L$ , hemoglobina $\geq 10$ g/dL, y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ ).  <b>Respuesta parcial</b> Con independencia transfusional y recuento sanguíneo sub normal	Dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento

*Continúa en la siguiente página...*

**ANEXO 6b.** Características de los estudios primarios


*Continuación...*

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Autor y año de publicación	País	N° participantes (intervención/control)	Intervención	Comparación	Duración del seguimiento	Definición de tasa de respuesta	Definición de mortalidad temprana
Zhang <i>et al.</i> (2013)	China	73/48	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Globulina antitimocítica de conejo Thymoglobulin® (3,75 mg/kg/día durante 5 días)</li> <li>- Ciclosporina (3 mg/kg/día dividido en dos tomas, seguida de ajuste de dosis durante 180 días, luego se retiró reduciendo 25-50 mg/día cada tres meses)</li> <li>- Prednisona (1 mg/kg/día) por 14 días, luego se redujo y retiró el día 22</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciclofosfamida (30 mg/kg/día durante 4 días)</li> <li>- Mesna (30 mg/kg, 30 minutos antes y 3, 6 y 9 horas después de ciclofosfamida)</li> <li>- Ciclosporina (inicio día 11 3 mg/kg/día dividido en dos tomas, seguida de ajuste de dosis durante 180 días, luego se retiró reduciendo 25-50 mg/día cada tres meses)</li> </ul>	61 meses (rango 0–112 meses)	<b>Respuesta completa</b> Hemoglobina > 100 g/L, neutrófilos > 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L y plaquetas > 100 x 10 <sup>9</sup> /L	Dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento
Susuki <i>et al.</i> (2016)	Japón	25/22	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Globulina antitimocítica equina Lymphoglobulin® (15 mg/kg durante 5 días)</li> <li>- Ciclosporina (5-6 mg/kg/día, ajustada para mantener concentración de 150–250 ng/mL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Globulina antitimocítica de conejo Thymoglobulin® (3.5 mg/kg durante 5 días)</li> <li>- Ciclosporina (5-6 mg/kg/día, ajustada para mantener concentración de 150–250 ng/mL)</li> </ul>	102 meses (rango 0–204 meses) en el grupo hATG  32.5 meses (rango 2–73 meses) en el grupo rATG	<b>Respuesta completa</b> Hb ≥ 13 g/dL (varones) y 12 g/dL (mujeres), neutrófilos ≥ 1500/μL y plaquetas ≥ 150,000/μL  <b>Respuesta parcial</b> Mejora hacia AA no severa e independencia transfusional, satisfaciendo cualquiera de lo siguiente: (1) independencia transfusional (si inicialmente dependía de transfusión) (2) recuento sanguíneo duplicado o normalizado en al menos un linaje (3) ↑ sobre la línea base en al menos un linaje: Hb 3 g/dL (si inicialmente fue <6 g/dL) o neutrófilos 500/μL (si inicialmente fue <500/μL) o plaquetas 20,000/μL (si inicialmente <20,000/μL)	Dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 07

### RECOMENDACIONES DE USO DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA PARA ANEMIA APLÁSICA SEVERA EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento del síndrome de falla medular en edad pediátrica en el tercer nivel de atención. México, D. F.: CENETEC; 2009.**

- Todo paciente con anemia aplásica adquirida grave y muy grave con donador histocompatible el tratamiento de elección es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donador HLA compatible.


**Nivel de recomendación: A, B**
- En pacientes con anemia aplásica adquirida sin donador compatible se recomienda dar la terapia combinada con globulina antitimocito, ciclosporina y prednisona

**Nivel de recomendación: B, C**
- Los niños con anemia aplásica adquirida muy grave sin donador histocompatible se benefician con tratamiento médico inmunosupresor combinado con ciclosporina, factor estimulante de colonias y esteroide.

**Nivel de recomendación: B, C, D**
- En pacientes con anemia aplásica adquirida se recomienda dar la terapia combinada con: globulina antitimocito, ciclosporina, esteroide y factor estimulante de colonias. El grupo de trabajo propone el siguiente esquema:

  1. Gammaglobulina antitimocito de caballo (Linfoglobulina Merieux): a dosis de 15 mg/kg/día (día 1-5) en infusión endovenosa continua de 6 horas de duración, por catéter venoso central.
  2. Ciclosporina A: 10 mg/kg/día repartida en 2 tomas orales (día 6-90), ajustar las dosis para mantener niveles entre 150 y 250 ng/mL (monoclonal específico).
  3. Metilprednisolona: 5 mg/kg/día (día 1-5) endovenosa repartida en 2 dosis, posterior 1 mg/kg/día (día 6-14) IV o vía oral en 2 dosis, con disminución progresiva en 10 días (del día 12-21) IV u oral en 2 dosis.
  4. Factor estimulante de colonias (GCSF): 10 microgramos/kg/día por vía subcutánea. Iniciar el día 6 y continuar hasta que la cifra de granulocitos sea >1000/ mm<sup>3</sup> en 3 días consecutivos, continuando

***Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

con 3 dosis por semana. Suspender el GCSF cuando los granulocitos se encuentren  $> 1,500 /\text{mm}^3$ .

Reiniciar factor cuando los granulocitos se encuentren  $< a 500/\text{mm}^3$ .

**Nivel de recomendación: B**

- Se recomienda el uso de factor estimulante de colonias en pacientes con anemia aplásica que reciben terapia inmunosupresora intensiva, como primera línea de tratamiento y que no cuenten con donador HLA compatible.

**Nivel de recomendación: A**

- En caso de no respuesta a los 90 días de tratamiento, utilizar el siguiente esquema:
  1. Ciclosporina A misma dosis
  2. Gammaglobulina antitimocito de conejo (Timoglobulina) 3.5 mg/kg/día por 5 días (día 91 al 95).  
Metilprednisolona: 5 mg/kg/día (día 91 al 95) IV en dos dosis, 1 mg/kg/día (día 96 al 101) IV u oral en dos dosis. Disminución progresiva hasta supresión en 10 días (día 102 a 210).  
GMCSF 10 microgramos/kg/día por vía SC. Empezar el día 96 y seguir hasta que la cifra de granulocitos sea  $>1000 /\text{mm}^3$  en tres días consecutivos, pasando después a tres dosis por semana y suprimiendo el GMCSF cuando los granulocitos sean  $> 1,500 /\text{mm}^3$  Reiniciar factor cuando los granulocitos sean inferiores a  $500 /\text{mm}^3$ . En los pacientes que no presenten respuesta en 15 días se volverá a administrar el GCSF.


**Punto de buena práctica**

### Descripción de los niveles de recomendación de la GPC

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	<b>A.</b> Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	<b>B.</b> Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	<b>C.</b> Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	<b>D.</b> Directamente basadas en evidencia categoría IV o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:59359.


***Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida***  
***Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**British Society for Haematology (BSH). Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. 2016**

- El estándar actual de terapia inmunosupresora de primera línea es ATG de caballo (ATG-ATGAM) combinado con ciclosporina (CSA). **Grado 1A**
- La terapia inmunosupresora es la terapia de primera línea recomendada para pacientes con AA grave o muy grave que carecen de un donante compatible y pacientes con AA grave o muy grave con edades >35-50 años. **Grado 1A**
- Se puede indicar un segundo ciclo de ATG después de no responder a un primer ciclo (si el paciente no es elegible para trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) o después de una recaída después de un primer ciclo. **Grado 1A**
- ATG es un medicamento inmunosupresor y solo debe administrarse en centros familiarizados con su uso; el medicamento solo debe administrarse a pacientes hospitalizados. **Grado 1B**
- El uso de ciclofosfamida en dosis altas o dosis moderadas (sin soporte de células madre) no se recomienda en AA. **Grado 1A**
- Después de IST, se deben evitar las vacunas, incluida la influenza, de ser posible, ya que existe un riesgo teórico de recaída de la enfermedad. **Grado 2C**
- Los pacientes ancianos con AA deben ser evaluados individualmente y sus deseos específicos respetados, ya que la calidad de vida es primordial en este grupo de pacientes. **Grado 1C**
- En pacientes ancianos, la terapia inmunosupresora se considera el tratamiento de elección. ATG y CSA dan como resultado una recuperación más rápida de los recuentos sanguíneos pero, alternativamente, se puede considerar CSA solo u oximetolona. **Grado 1B**
- Para un segundo curso, se puede administrar ATG de conejo. Un segundo curso de ATG de caballo es una alternativa, pero puede estar asociada con efectos secundarios más inmediatos y tardíos (enfermedad del suero). En comparación con la ATG de caballo, la ATG de conejo produce linfodepleción más profunda y prolongada y, en algunos estudios recientes, más infecciones. Por lo tanto, es importante asegurarse de que los pacientes reciban un soporte antimicrobiano profiláctico adecuado cuando usan ATG de conejo.

***Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


## ANEXO 08

### RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

**ANEXO 8a.** Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2<sup>13</sup>.

Ítem	Pregunta	Hayakawa, 2017	Yang, 2017
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
2	<b>¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	No	Sí
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	Sí
4	<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?</b>	Sí	Sí
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	No
7	<b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	Sí	Sí
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Sí	Sí
9	<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	Sí	Sí
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11	<b>Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	No	Sí
12	Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No	No
13	<b>¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	No	No
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15	<b>Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	Sí	Sí
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí	Sí


Nota: los ítems resaltados en negritas corresponden a dominios críticos.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**ANEXO 8b.** Evaluación de los ensayos clínicos identificados, mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane<sup>14</sup>.

Autor	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
Champlin <i>et al.</i> (1983) <sup>17</sup>	+	-	-	-	+	¿?	-
Frickhofen <i>et al.</i> (1986) <sup>18</sup>	-	-	-	-	+	¿?	+
Gluckman <i>et al.</i> (1992) <sup>19</sup>	+	-	-	-	+	¿?	-
Tisdale <i>et al.</i> (2000) <sup>21</sup>	+	+	-	-	+	¿?	-
Tisdale <i>et al.</i> (2002) <sup>22</sup>	+	+	-	-	+	¿?	-
Zhang <i>et al.</i> (2013) <sup>23</sup>	-	-	-	-	+	¿?	+
Susuki <i>et al.</i> (2016) <sup>20</sup>	-	-	-	-	+	¿?	+

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo.


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

ANEXO 8c. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2<sup>15</sup>.

Dominio	Ítems	CENETEC, México 2009	BSH 2016
<b>Dominio 1. Alcance y Objetivo</b>	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	5
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>95,2</b>	<b>85,7</b>
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	5
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>76,2</b>	<b>76,2</b>
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	6	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	5
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	5
<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>80,4</b>	<b>76,8</b>	

*Continúa en la siguiente página...*

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

ANEXO 8c. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2.

*Continuación...*

Dominio	Ítems	CENETEC, México 2009	BSH 2016
	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7	7
<b>Dominio 4. Claridad de la presentación</b>	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	7
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>95,2</b>	<b>95,2</b>
<b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6	5
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria	4	4
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>71,4</b>	<b>64,3</b>
<b>Dominio 6. Independencia editorial</b>	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	7
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7	7
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>
<b>Valoración global de la GPC</b>		<b>6</b>	<b>6</b>
<b>Promedio global (%)</b>		<b>86,4</b>	<b>83,0</b>

*Globulina antitimocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2018*