

Uso adecuado del factor VII activado recombinante en pacientes no hemofílicos

Appropriate use of recombinant activated factor VII in non-haemophilic patients. *Executive summary.*

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETSA 2007/04

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Sanidad y Consumo

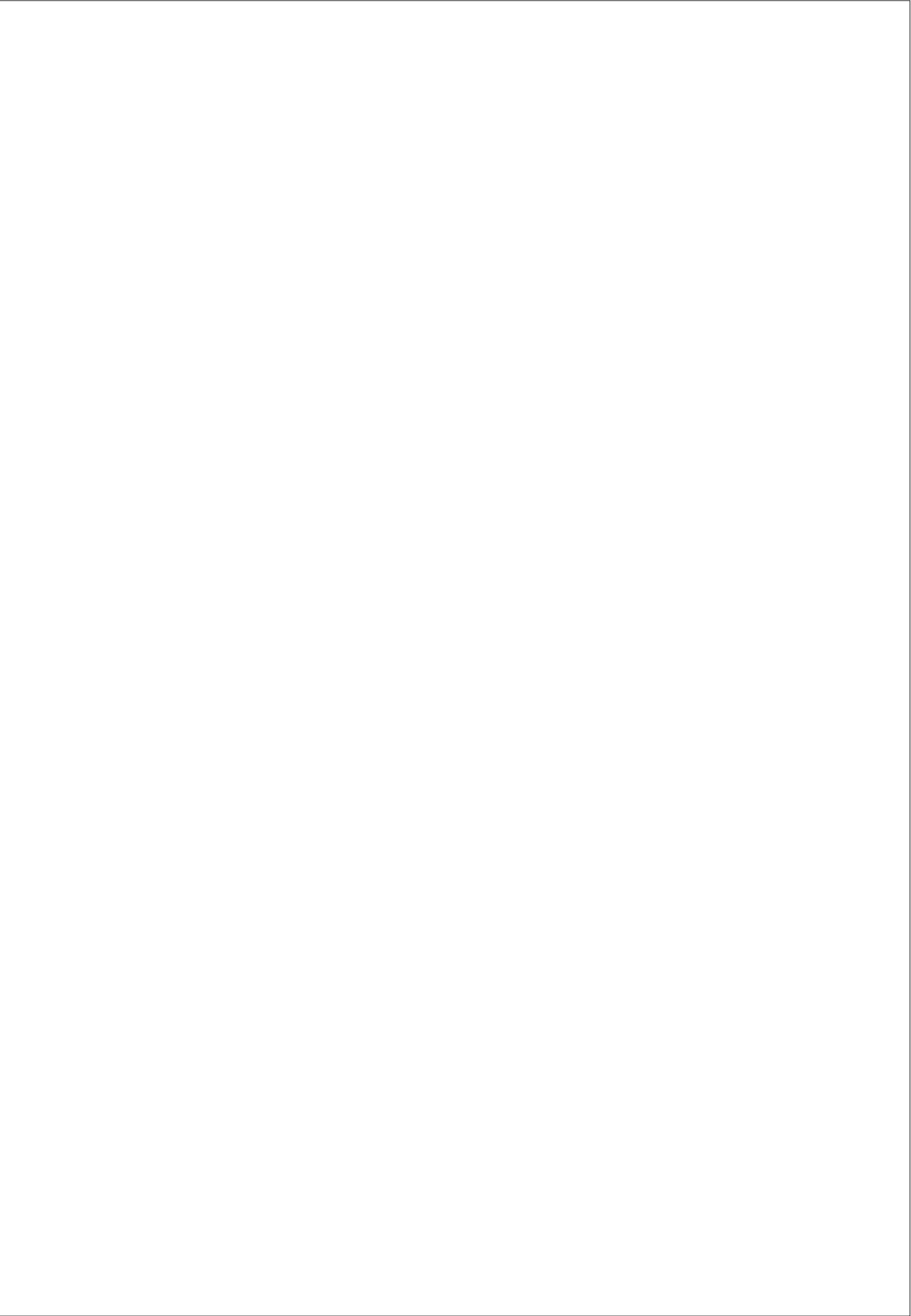
Alc Agencia de Evaluación
TIS de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJO DE SALUD



Uso adecuado del factor VII activado recombinante en pacientes no hemofílicos

Appropriate use of recombinant
activated factor VII in non-
haemophilic patients. *Executive
summary.*

Aguado Romeo, María José

Uso adecuado del factor VII activado recombinante en pacientes no hemofílicos. María José Aguado Romeo, Juan Máximo Molina Linde, Román Villegas Portero.— Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2009.

92 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Factor VII activado / uso terapéutico 2. Proteínas recombinantes 3 Hemorragia / tratamiento I. Molina Linde, Juan Máximo. II. Villegas Portero, Román III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad y Política Social.

Autores: MJ. Aguado Romeo; J.M. Molina Linde; R. Villegas Portero

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n
Edificio RENTA SEVILLA. 2ª Planta
41020 Sevilla
España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-34-0

NIPO: 477-10-052-8

Depósito Legal: SE-1834-2010

Imprime: El Adalid Seráfico, S.L.L., Sevilla

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Uso adecuado del factor VII activado recombinante en pacientes no hemofílicos

Appropriate use of recombinant activated factor VII in non-haemophilic patients. *Executive summary.*



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

Agencia de Evaluación
TIS de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

La Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía agradece al Dr. D. Javier Bautista Paloma la revisión de este texto.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Resumen Ejecutivo	13
EXECUTIVE SUMMARY	17
INTRODUCCIÓN	21
Mecanismo de acción del factor VIIa (FVIIa)	22
Farmacocinética y dosificación del rFVIIa.....	24
Monitorización del rFVIIa.....	24
Recomendaciones para un adecuado uso del rFVIIa	25
Efectos secundarios y contraindicaciones	26
Situaciones clínicas hemorrágicas en pacientes no hemofílicos subsidiarias de recibir rFVIIa	27
Enfermedad hepática	28
El trasplante hepático ortotópico	28
Sangrado gastrointestinal	28
Coagulopatías inducidas por drogas	29
Alteraciones plaquetarias.....	29
Traumatismo agudo.....	29
Insuficiencia renal	30
Intervenciones quirúrgicas en urología	30
Hemorragia intracerebral aguda.....	30
Sangrado obstétrico.....	31
Trasplante de médula ósea.....	31
Coste de la administración de rFVIIa en situaciones <i>off-label</i>	31
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	33
METODOLOGÍA	35
Criterios de inclusión	35
Criterios de exclusión	36
Evaluación crítica de los estudios seleccionados.	36
Síntesis y clasificación final de la evidencia	37
Encuesta a expertos.....	38
Definiciones.....	39
Composición del grupo de expertos	40
Procedimiento y análisis de la encuesta.....	40
Resultados	43
Resultados de la búsqueda y selección de artículos	43
Descripción de los Resultados.....	44
Sangrado de origen quirúrgico	47

Sangrado de origen digestivo	49
Hemorragia intracerebral aguda.....	51
Sangrado de origen hematológico	52
Sangrado secundario a cirugía o problemas cardiológicos	53
Sangrado secundario a cirugía mayor y problemas traumatológicos.....	55
Sangrado de origen ginecológico	55
Sangrado secundario a otras etiologías	56
Pacientes en situación de “Last Dich”	56
Resultado de la encuesta	59
Discusión	61
Conclusiones.....	69
Recomendaciones.....	71
Referencias	73
Anexos	81
Anexo 1: Recursos documentales	81
Anexo 2: Estrategia de búsqueda.....	82
Anexo 3: Guías, escalas y notas de comprobación.....	85
Anexo 4. Definiciones utilizadas por el grupo de expertos.....	89
Anexos 5, 6 y 7	91

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Usos descritos del factor rFVIIA	19
Figura 1. Activación del rFVIIa en presencia del factor tisular en la cascada de la coagulación	20
Figura 2. Modelo celular de la activación de la coagulación	21
Tabla 2. Puntuación de Biss y Hanley sobre la efectividad del rFVIIa.....	23
Tabla 3. Variables consideradas en la confección de la lista de indicaciones	37
Tabla 4. Citas de las bases referenciales sin duplicados	41
Tabla 5. Motivos de exclusión de los artículos excluidos por título y resumen de las bases referenciales MEDLINE y EMBASE	42

Resumen ejecutivo

Título: Uso adecuado del factor VII activado recombinante en pacientes no hemofílicos

Autores: M.J. Aguado Romeo; J.M. Molina Linde; R. Villegas Portero.

Introducción y Justificación

El factor VII activado recombinante (rFVIIa, NovoSeven, NovoNordisk, Denmark) fue desarrollado para el tratamiento de hemorragias en pacientes hemofílicos portadores de inhibidores contra los factores VIII y IX exógenos y en pacientes con hemofilia adquirida. Su eficacia y seguridad ha sido descrita y aceptada por la sociedad investigadora de hematólogos y la US Food and Drug Administration quienes tienen aprobado el uso de rFVIIa sólo para este tipo de pacientes.

En el área de los sangrados, que es una situación clínica variada y multifactorial, los profesionales han aceptado el uso de agentes en investigación que controlen la hemorragia. Es lo que ha sucedido en los últimos años con el factor VII activado recombinante que se está utilizando como “un agente hemostático universal” en situaciones clínicas asociadas a sangrado en pacientes no hemofílicos. La limitación más importante para su utilización ha sido su alto coste económico.

Un uso adecuado del rFVIIa podría conllevar a una mayor experiencia en su utilización por parte de los profesionales y si esto se acompaña de un descenso de su coste, en un futuro, las indicaciones para la utilización del rFVIIa podrían cambiar y este fármaco podría convertirse en un recurso eficaz en el tratamiento de hemorragias masivas en determinadas situaciones clínicas.

De ahí el interés de esta revisión sistemática y de la consulta a los expertos.

Objetivo Principal:

Determinar el uso adecuado del rFVIIa en pacientes no hemofílicos con un sangrado severo causado por diferentes etiologías.

Objetivos adicionales

Analizar la eficacia del fármaco en términos de cese o disminución del sangrado, reducción de las necesidades transfusionales y mortalidad. Determinar la seguridad del fármaco en términos de reacciones adversas, fundamentalmente eventos trombóticos. Explorar a través de una encuesta realizada a un grupo de expertos el uso en la práctica clínica habitual del rFVIIa y evaluar su concordancia con las conclusiones alcanzadas a través de la revisión sistemática.

Material y Métodos

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura con una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas o informes de evaluación,

utilizando la palabra clave “recombinant activated factor VII or novoseven or ep-tacog alpha” en la Cochrane Library. Posteriormente, se han llevado a cabo búsquedas en las bases referenciales MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED) y EMBASE (Evidence Based Medicine) con el término en texto libre.

Se estableció límite por fecha considerando el inicio en enero 1980, momento en el que empieza a utilizarse en la clínica el factor VII recombinante hasta Mayo 2007 y límite por idioma considerándose válidos los artículos escritos en inglés, español, francés, portugués e italiano. Posteriormente se realizó un cribado en las mismas bases referenciales identificando artículos de reciente publicación abarcando hasta julio 2008.

Después de eliminar los duplicados, se han seleccionado los trabajos a través de los resúmenes de los artículos que han cumplido los criterios de inclusión y se ha revisado el texto completo en caso de duda. Todas las citas han sido manualmente revisadas e incluidas si eran revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), guías de práctica clínica (GPC), informes gubernamentales, metanálisis, y ensayos clínicos controlados (ECC). Se han examinado todas las revisiones sistemáticas y narrativas con el objetivo de identificar citas de artículos relevantes no recuperadas en la búsqueda original.

Se han utilizado los criterios de evaluación de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe) y de la escala de Jadad como medida de calidad en términos de validez interna para los ensayos clínicos. Los criterios propuestos por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2004) se usaron para la evaluación de las GPC y el listado de comprobación elaborado por el grupo de expertos en la reunión de INAHTA 2001 para los informes de evaluación de agencias.

Para aproximarnos al conocimiento sobre el uso de diferentes especialistas del rFVIIa en la práctica clínica habitual se constituyó un grupo de expertos con experiencia en la utilización del producto y se les realizó una encuesta *ad hoc* evaluando las respuestas y comparando el resultado de ellas con las conclusiones alcanzadas en la revisión sistemática.

Resultados

Para la primera fase de selección de artículos se dispuso de un total de 431 trabajos (419 artículos de MEDLINE y EMBASE, 3 documentos en la Cochrane Library, 7 informes de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y 2 GPC). Se desestimaron 335 por título y resumen y se seleccionaron 96 para su lectura a texto completo que se agruparon en función de la etiología del sangrado.

Finalmente se realizó la evaluación crítica de 27 trabajos de los cuales fueron 17 revisiones sistemáticas (de ellas, 4 se acompañaron de recomendaciones de expertos) y 6 ensayos clínicos controlados, no incluidos en las RSL, que estudiaron la eficacia y la seguridad del rFVIIa como tratamiento profiláctico o tera-

péutico en sangrados severos secundarios a diferentes etiologías. También se incluyeron 4 artículos, todos ellos series de casos, que abordaron una situación clínica especial: sangrados en los que tras aplicar todos los recursos terapéuticos posibles no se conseguía su control, situaciones clínicas desesperadas denominadas por algunos autores como “Last-Dich”.

De las 17 revisiones sistemáticas, 7 trataron el sangrado de forma general, con independencia del origen de la hemorragia; 3 artículos tuvieron como objetivo de estudio el sangrado en la cirugía cardiaca, de ellos 1 aportó recomendación de expertos; 2 trabajos abordaron el sangrado como consecuencia de una cirugía mayor, uno incluía también la cirugía urológica; 2 artículos en el contexto de patología hematológica; 1 artículo en enfermedades hepáticas; 1 artículo trató la hemorragia primaria intracerebral y 1 artículo, (identificado en la actualización de la bibliografía) abordó la hemorragia severa postparto.

En general, en todos los trabajos evaluados las variables resultado analizadas fueron la reducción o cese del sangrado, las necesidades transfusionales, la dosis necesaria de rFVIIa y los posibles efectos adversos y mortalidad relacionada con el fármaco.

La calidad metodológica, en general, de las revisiones fue media y estuvo determinada por el tipo de estudios que incluyeron, siendo pocas las RSL que se fundamentaron en ECC si bien la calidad metodológica de estos ECC fue media-alta. Los cuatro trabajos que consideraron como objetivo de estudio la situación “Last-Dich” fueron todos ellos artículos de baja calidad metodológica y con las limitaciones propias del tipo de estudio (series de casos)

La encuesta fue adecuadamente cumplimentada por todos los expertos que respondieron al 100% de los escenarios planteados. Las respuestas fueron concordantes con los hallazgos de la revisión salvo en el apartado de hemorragia cerebral aguda no traumática

Conclusiones

No hay evidencia científica de calidad suficiente que apoye el uso indiscriminado del rFVIIa en el sangrado severo en pacientes no hemofílicos. La administración de este producto debe realizarse de forma individualizada según las necesidades de cada enfermo y el criterio de los facultativos responsables. La administración de rFVIIa para que sea efectiva precisa que algunos parámetros biológicos estén dentro del rango de la normalidad o próximos a ella (temperatura, estado ácido-base) así como, la administración de otros fármacos hemostáticos y hemoderivados que corrijan total o parcialmente la situación de coagulopatía presente en muchas de las hemorragias severas. No existe consenso sobre la relación dosis-respuesta óptima para el efecto clínico del rFVIIa. No se ha descrito un incremento significativo en los eventos adversos tromboticos venosos relacionados con la administración del rFVIIa, pero sí existe un mayor número de eventos tromboticos arteriales. La concordancia descrita entre la opinión de los exper-

tos y las conclusiones alcanzadas en la revisión sistemática, descartó la necesidad de realizar un panel con metodología RAND.

Recomendaciones

La administración del rFVIIa requiere una identificación del origen del sangrado, la administración previa de un tratamiento etiológico quirúrgico y/o médico, un apropiado tratamiento con hemoderivados y con otros agentes farmacológicos con efectos hemostáticos, así como, la corrección de los defectos reversibles como la hipotermia y la acidosis metabólica. Por lo tanto, parece necesario realizar protocolos de actuación diferentes según los centros, sobre la base de sus necesidades específicas, en los que sería aconsejable la existencia de un equipo de facultativos que asumieran, según unas condiciones mínimas, la necesidad o no de administrar rFVIIa de una forma individualizada. También se plantea la necesidad realizar estudios de una adecuada calidad metodológica que respondan a situaciones clínicas muy concretas.

Executive summary

Title: Appropriate use of recombinant activated factor VII in non-haemophiliac patients.

Authors: María José Aguado Romeo, Juan Máximo Molina Linde, Román Villegas Portero

Introduction and Justification

Recombinant activated factor VII (rFVIIa, NovoSeven, NovoNordisk, Denmark) was developed for the treatment of haemorrhages in haemophiliac patients carrying inhibitors against exogenous factors VIII and IX and in patients with acquired haemophilia. Its effectiveness and safety have been described and accepted by the Society of Haematologists and the U.S. Food and Drug Administration which have approved the use of rFVIIa only for these types of patients.

Haemorrhage is a varied and multifactorial clinical situation that is sometimes difficult to treat, which is why doctors who are confronted by it have accepted the use of haemostatic agents for some unapproved indications (*off label*). This is what is happening with rFVIIa, which is being used as “an universal haemostatic agent” in clinical situations with associated bleeding in non-haemophiliac patients. The most important limitation for its use has been its high economic cost.

An appropriate use of rFVIIa could lead to greater experience in its use by professionals. If this were to be accompanied by a reduction in its cost, the indications for the use of rFVIIa could change in the future, and this drug could become an effective and efficient resource in the treatment of massive haemorrhages in certain clinical situations.

This is the interest of this systematic review and the opinion of experts.

Main Objective

To determine the appropriate use of rFVIIa in non-haemophiliac patients with serious secondary bleeding caused by different aetiologies.

Additional objectives

To analyse the effectiveness of the drug in terms of interruption or control of bleeding, and the reduction of the transfusion requirements and mortality. To determine the safety of the drug in terms of adverse reactions: basically thrombotic events. To survey a group of experts on the use of rFVIIa in normal clinical practice and to evaluate the agreement of the survey with the conclusions reached through the systematic review.

Material and Methods

A systematic review of the literature was made with a reference search that was focused on identifying systematic reviews or evaluation reports, using the key words “recombinant activated factor VII OR novoseven OR eptacog alpha” in the Cochrane Library. Later, searches were carried out in MEDLINE (including PRE-MEDLINE by means of PUBMED) and EMBASE (Evidence Based Medicine) with the term in free text.

Search parameters were set for dates from the start of January 1980, when the clinical use of recombinant factor VII began, until May 2007, and for articles written in English Spanish, French, Portuguese and Italian. A later search was made in the same databases identifying more recently published articles up until July 2008.

After eliminating the duplicates, works were selected through the summaries of the articles which fulfilled the inclusion criteria, and the full text was reviewed in case of doubt. All the references were reviewed manually and included if they were systematic reviews, clinical practice guidelines, governmental reports, meta-analyses, or controlled clinical trials. All the systematic and narrative reviews were examined with the objective of identifying references to relevant articles that were not recovered in the original search.

The evaluation criteria of the Critical Appraisal Skills Programme (CASP), adapted by CASP Spain (CASPe), and the Jadad scale were used as measures of quality in terms of internal validity for the clinical trials. The criteria proposed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2004) were used for the evaluation of the clinical practice guidelines and the verification listing made by the group of experts at the INAHTA 2001 meeting for the agency evaluation reports.

In order to appreciate the use of rFVIIa in normal clinical practice by different specialists, a group of experts with experience in the use of the product was constituted and surveyed in an *ad hoc* manner, and their responses were evaluated and compared with the conclusions reached in the systematic review.

Results

The first stage of article selection produced a total of 431 works (419 MEDLINE and EMBASE articles, 3 documents in the Cochrane Library, 7 reports of other Health Technology Evaluation Agencies and 2 clinical practice guidelines). Due to their titles or summaries 335 were rejected and 96 were selected for the reading of their complete text, which were grouped based on the aetiology of the bleeding.

Finally the critical evaluation was made of 27 works, of which 17 were systematic reviews of the literature (SRL) of which 4 were accompanied by recommendations from experts. The remaining 6 were controlled clinical trials (CCTs) not included in the systematic reviews which studied the effectiveness

and the safety of rFVIIa as a prophylactic or therapeutic treatment in serious haemorrhages secondary to different aetiologies. Also, 4 case series were included which approached a special clinical situation: bleeding which could not be controlled even after applying all possible therapeutic resources; these desperate clinical situations are called *Last-Ditch* by some authors.

Of the 17 systematic reviews, 7 dealt with bleeding in a general manner, independently of the origin of the haemorrhage; 3 articles had bleeding in cardiac surgery as the study objective, of those, 1 carried experts' recommendation; 2 works approached bleeding as a result of a major surgery, one also included urological surgery; 2 articles in the context of haematological pathology; 1 article on hepatic diseases; 1 article dealt with primary intracerebral haemorrhage and 1 article, identified in the update of the bibliography, approached severe postpartum haemorrhage.

In general, in all the works evaluated, the result variables analysed were the reduction or cessation of bleeding, the transfusion requirements, the necessary dose of rFVIIa and the possible adverse effects and mortality related to the drug.

The methodological quality of the reviews was average, in general, and was determined by the type of studies which included few SRL that were based on CCTs, although the methodological quality of these CCTs was average to high. The four works that considered *Last-Ditch* situations as study objectives were all articles of low methodological quality and with the limitations inherent to the type of study (case series).

The survey was suitably completed by all the experts who responded to 100% of the presented scenarios. The responses were concordant with the findings of the review except in the section on acute non-traumatic cerebral haemorrhage

Conclusions

There is no scientific evidence of sufficient quality that supports the indiscriminate use of rFVIIa in severe bleeding in non-haemophiliac patients. The administration of this product must be made on a case-by-case basis according to the needs of each patient and the advice of the specialists in charge. To be effective, the administration of rFVIIa requires that some biological parameters are within, or close to, the normal range (temperature, acid-base status), together with the administration of other haemostatic and haemo-derived drugs that totally, or partially, corrects the coagulopathy present in many of the serious haemorrhages. There is no consensus on the optimal dose-response relationship on the clinical effect of rFVIIa. No significant increase in adverse venous thrombotic events related to the administration of rFVIIa has been described, but a greater number of arterial thrombotic events exist. The agreement described between the opinion of the experts and the conclusions reached in the systematic review, eliminated the need to make a panel with RAND methodology.

Recommendations:

The administration of rFVIIa requires an identification of the origin of the bleeding, the precise administration of a surgical and/or medical aetiological treatment, an appropriate treatment with haemo-derived and other pharmacologic agents with haemostatic effects, together with the correction of reversible defects such as hypothermia and metabolic acidosis. Therefore, it appears necessary to make different action protocols, according to the centres on the basis of their specific needs, in which the existence of a specialist team would be advisable. This team would decide, according to some minimum conditions, on the need to administer rFVIIa, or not, in a case-by-case manner. Also, there is the need to make studies of a suitable methodological quality that respond to very specific clinical situations.

Introducción

El factor VII activado recombinante (rFVIIa, NovoSeven, NovoNordisk, Denmark) fue desarrollado para el tratamiento de hemorragias en pacientes hemofílicos portadores de inhibidores contra los factores VIII y IX exógenos y en pacientes con hemofilia adquirida. En los últimos años, se está utilizando como “un agente hemostático universal” en otras situaciones clínicas asociadas a sangrado en pacientes no hemofílicos (Tabla 1) ¹⁻⁵.

Tabla 1. Usos descritos del factor rFVIIa
(*Am J Clin Pathol. 2004. 121:124-37*)

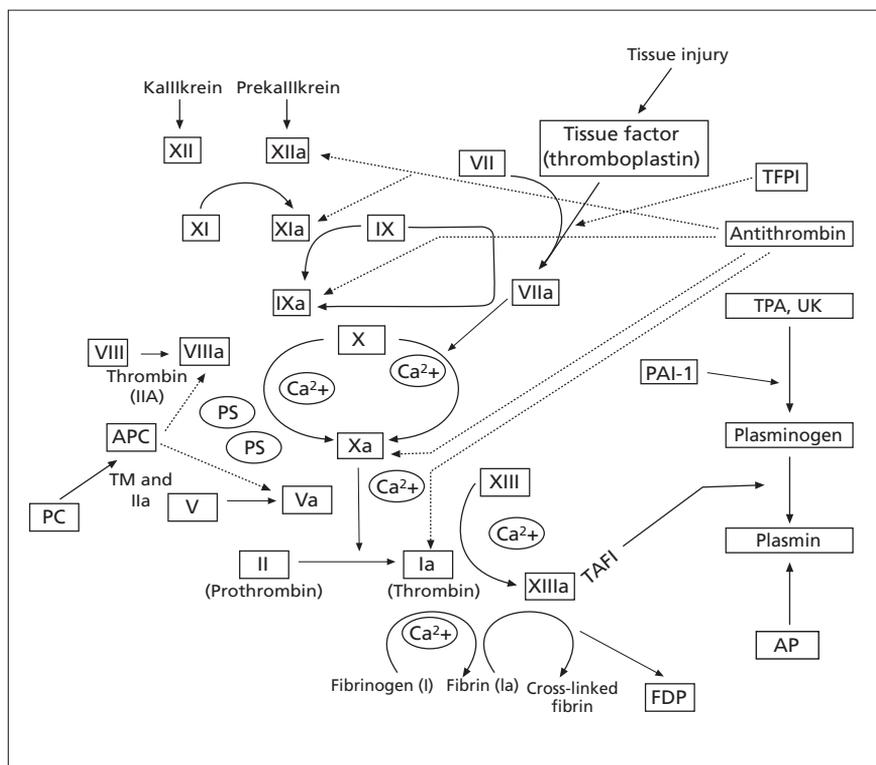
• Hemofilia congénita
• Hemofilia con inhibidor o inhibidores adquiridos contra los factores VIII y IX
• Hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnéstica alta con administración de factor VIII o factor IX
• Hemofilia adquirida
• Deficiencia congénita del factor VII
• Condiciones no hemofílicas:
Fallo hepático
Transplante hepático
Coagulopatías inducidas por drogas
Alteraciones plaquetarias (trombocitopenia, trombastenias)
Trasplante de médula ósea
Déficit de factor VII
Déficit de factor XI
Enfermedad de Von Willebrand severa
Amiloidosis con déficit de factor X
Sangrado postquirúrgico o sangrado por traumatismo
Coagulación intravascular diseminada

Mecanismo de acción del factor VIIa (FVIIa)

La hemostasia es un mecanismo fisiológico que mantiene la sangre en una situación fluida en la circulación. La coagulación de la sangre se produce por la interacción de componentes celulares y proteínas solubles del plasma. Cuando se produce un daño vascular se adhieren las plaquetas circulantes, se agregan y aportan fosfolípidos en la superficie celular para que se produzca la formación de complejos enzimáticos de la coagulación, la activación de la trombina y la formación de la fibrina. De forma simultánea se inicia la fibrinólisis con el efecto contrario⁵ (Figura 1).

Figura 1. Activación del rFVII en presencia del factor tisular en la cascada de la coagulación.

(Am J Clin Pathol. 2004. 121:124-37)

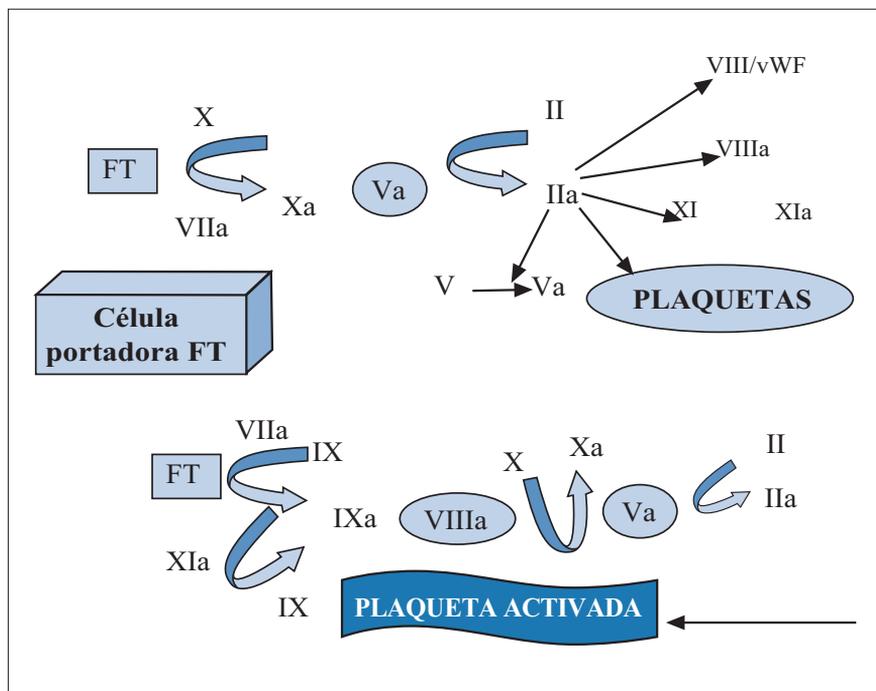


La línea discontinua muestra los puntos de inhibición.

El FVIIa es un factor de la coagulación importante, ya que, contribuye a la iniciación de la hemostasia. Siguiendo el modelo de activación celular de la coagulación (Figura 2) ⁶, debe de producirse un daño en la pared vascular para que exista liberación del factor tisular (FT) y pase a la circulación formando con el FVIIa un complejo que permita la activación del factor X (FXa) y éste a su vez favorezca la activación de la protrombina en trombina. Por esta vía se alcanzan pequeñas concentraciones de trombina que permiten la activación de los factores V, VIII y XI así como un cambio estructural y activación de las plaquetas. La activación de las plaquetas supone una importante generación de trombina y una regulación de los factores V, VIII y IX. ⁶

Figura 2. Modelo celular de la activación de la coagulación

(Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9 (Suppl 1): S61-S65. Con permiso.)



En los pacientes hemofílicos este proceso es insuficiente (dado el déficit existente de factor VIII o IX) para generar la trombina necesaria que permita la consolidación del coágulo de fibrina ⁷.

El rFVIIa activa a las plaquetas en presencia del factor X y produce un aumento lineal del FXa con independencia de la existencia del FT ⁶.

Farmacocinética y dosificación del rFVIIa

El perfil farmacocinético del rFVIIa ha sido estudiado en adultos sanos voluntarios pretratados con acenocumarol, adultos y niños con hemofilia A o B, adultos con cirrosis y alteraciones analíticas del tiempo de protrombina. El aclaramiento y la vida media del rFVIIa después de una administración en bolo es similar en toda la población analizada, el volumen de distribución es menor en los voluntarios sanos que en pacientes con hemofilia. El perfil farmacocinético es independiente del sangrado y el aclaramiento, es dosis independiente en adultos con hemofilia o con cirrosis, sin embargo, en los niños la vida media y el aclaramiento son mayores que en los adultos con hemofilia⁸.

El tiempo medio de eliminación es de 4 a 8,5 horas. La concentración máxima vista es proporcional al nivel de dosis con la excepción de dosis muy bajas. También existe una dosis dependencia con la prolongación del tiempo de protrombina⁹.

La vida media del FVIIa es muy corta (2,5 horas) por lo que es necesaria una administración reiterada para mantener sus niveles de forma adecuada. La administración en infusión continua parece más efectiva para conseguir mantener los niveles plasmáticos del producto, es menos cara y se asocia con un menor número de complicaciones. No obstante es una forma de administración con eficacia demostrada únicamente en pacientes hemofílicos¹⁰.

La dosis habitualmente aceptada es de 90 –120 mg/kg cada 2 ó 3 horas hasta el control del sangrado⁹.

Monitorización del rFVIIa

La monitorización de la eficacia hemostática en el laboratorio del rFVIIa es complicada. La determinación de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial activada no se correlacionan con la clínica¹¹. La tromboelastografía ha sido evaluada como un método más adecuado para monitorizar los efectos hemostáticos del rFVIIa que el uso de aPTT. Otros autores piensan que la dosificación de rFVIIa podría ser la mejor forma de monitorizarlo ya que la determinación de FVIIa tiene una gran variabilidad en el laboratorio¹².

Recomendaciones para un adecuado uso del rFVIIa

Para conseguir un adecuado efecto en la administración del rFVIIa deben de considerarse las siguientes condiciones clínicas y terapéuticas¹³.

1. Prevención y reversión de acidosis $\text{pH} \geq 7,2$
2. Prevención y reversión de la hipotermia
3. Parámetros hematológicos:
 - Fibrinógeno ≥ 50 ml/dl
 - Plaquetas $\geq 50.000 \times 10^9/\text{dl}$
4. Si ha sido precisa la administración de heparina y acenocumarol realizar reversión de su efecto.

Biss y Hanley¹⁴ han desarrollado un sistema de puntuación pronóstico sobre la efectividad en la administración del rFVIIa:

CARACTERÍSTICA	PUNTUACIÓN
Coagulopatía definida como:	+1
recuento de plaquetas ≤ 50.000	
fibrinógeno $\leq 1\text{g/l}$ o	
aPTT $\geq 1,5$ seg	
Fallo renal (creatinina $\leq 1,2$)	+1
Hipotermia $\leq 35^\circ\text{C}$ +1	+1
Administración de ≥ 10 U de hemáties transfundidas	+1
Edad ≥ 60 años	+1
Indicación obstétrica	-1

Efectos secundarios y contraindicaciones

La administración de rFVIIa (según ficha técnica EMEA) puede asociarse a los siguientes efectos secundarios¹⁵⁻¹⁷:

1. Trastornos de la sangre y del sistema linfático muy raros (<1/10.000): se han informado pocos casos de trastornos del sistema de coagulación como aumento del Dímero D y coagulopatía de consumo.
2. Trastornos cardíacos (<1/10.000): infarto de miocardio incluido en reacciones adversas graves.
3. Trastornos gastrointestinales (<1/10.000): se ha informado de pocos casos de náusea.
4. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (<1/10.000): puede presentarse fiebre y dolor, especialmente en el lugar de inyección.
5. Exploraciones complementarias (<1/10.000): se ha informado de un aumento de los niveles de alaninaminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.
6. Trastornos del sistema nervioso (<1/10.000): se ha informado de trastornos cerebrovasculares, incluyendo infartos cerebrales e isquemia cerebral. Se han descrito como “reacciones adversas graves informadas durante el período de post-comercialización”.
7. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (<1/10.000): sarpullido.
8. Trastornos vasculares (<1/10.000): acontecimientos trombóticos venosos (reacción adversa grave). Se han informado casos de hemorragia grave y ésta puede continuar en caso de eficacia insuficiente o régimen de dosificación inadecuado del rFVIIa.
9. Las reacciones adversas graves informadas incluyen:
 - a. Acontecimientos trombóticos arteriales tales como infartos de miocardio o isquemia, trastornos cerebrovasculares e infarto intestinal. En la gran mayoría de los casos los pacientes estaban predispuestos a trastornos trombóticos arteriales bien por una enfermedad subyacente, edad, enfermedad aterosclerótica o condiciones médicas actuales.
 - b. Acontecimientos trombóticos venosos tales como tromboflebitis, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar relacionado. En la gran mayoría de los casos los pacientes tenían predisposición a sufrir acontecimientos trombóticos venosos debido a factores de riesgo concurrentes o por indicaron proporcionalidad respecto a la dosis.

Su administración está contraindicada si existe hipersensibilidad conocida al principio activo, los excipientes o proteínas de ratón, hámster o bovinas.

Situaciones clínicas hemorrágicas en pacientes no hemofílicos subsidiarios de recibir rFVIIa

El sangrado masivo no controlado es una de las causas más frecuentes de muerte precoz intrahospitalaria (antes de las 48 horas)¹⁸. La hemorragia masiva después de un traumatismo, procedimiento quirúrgico complicado, suele ser la combinación del daño quirúrgico y de una coagulopatía asociada¹⁹. Esta complicación se detecta en el 25-36% de los pacientes y suele presentar correlación con la severidad del daño tisular e incrementa considerablemente el riesgo de fallecimiento del pacientes²⁰.

El mecanismo de la coagulopatía es complejo y suelen participar la dilución de los factores de coagulación, la hipotermia, la acidosis metabólica, la hiperfibrinólisis, la anemia y el consumo de factores de la coagulación¹⁸. Su tratamiento incluye hemoderivados tales como concentrados de hematíes, plasma fresco congelado, plaquetas, crioprecipitados cuyo objetivo es reemplazar los productos perdidos durante el sangrado. Sin embargo, la limitación más importante en el tratamiento sustitutivo de sangrados masivos es la posible refractariedad a los productos administrados y el fallo en el control de la coagulopatía, convirtiéndose ésta en la mayor responsable de la mortalidad. Este riesgo es mayor en los pacientes en los cuales la etiología del sangrado es de origen traumatológico o quirúrgico. Otros tratamientos como la aprotinina, la desmopresina, el ácido tranexámico y el e-aminocapríco no suelen ser efectivos en el control del sangrado masivo, únicamente reducen los requerimientos sanguíneos en situaciones clínicas muy específicas (uremia, fallo hepático, disfunción plaquetaria)¹⁸.

La utilización del rFVIIa en pacientes no hemofílicos para el control de sangrado masivo se describe por primera vez en 1999²¹. A partir de este momento son numerosas las series de casos que se han publicado^{19,22,23}. Su utilización fuera de indicación (“off-label”) ha limitado la existencia de estudios controlados y en la mayoría de las ocasiones se ha empleado por los clínicos dentro del marco de lo experimental o como tratamiento de situaciones límite, es decir, situaciones en las que existía un compromiso vital del paciente.

Las situaciones clínicas asociadas con un sangrado masivo y en las que se ha descrito un posible uso de rFVIIa son:

Enfermedad hepática

Algunos de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, el activador del plaminógeno y los anticoagulantes involucrados en el mantenimiento de la hemostasia se sintetizan en el hígado. La enfermedad hepática se asocia a una importante reducción en la síntesis de factores involucrados en la coagulación y en la fibrinólisis a un descenso en el recuento plaquetario. El sangrado espontáneo es poco frecuente pero existe un incremento del riesgo del sangrado del tracto gastrointestinal, en las extracciones dentales y en la realización de biopsias²⁴.

Los sangrados en los pacientes con enfermedad hepática se controlan habitualmente con la transfusión de plasma fresco congelado y hemoderivados pero son productos que se asocian a efectos adversos potenciales.

El rFVIIa se ha empleado en el tratamiento de pacientes con traumatismo hepático, sangrado después de una biopsia hepática, enfermedad hepática crónica con cirrosis y después de trasplante hepático²⁵. Su administración en estos pacientes es segura y permite la realización de procedimientos invasivos sin complicaciones hemorrágicas.

Los trabajos publicados que analizaron estos resultados fundamentalmente han sido series de casos.

El trasplante hepático ortotópico

Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un aumento del riesgo de sangrado grave debido a una coagulopatía de etiología no bien conocida y que se asocia a alta morbi-mortalidad.

Los trabajos iniciales de Hendricks²⁶ y Meijer²⁷ en pacientes trasplantados por cirrosis hepática C mostraban que la administración de una única dosis de 80 µg al inicio de la intervención quirúrgica aportaba la suficiente cobertura para disminuir considerablemente los requerimientos transfusiones de hemoderivados. No hay documentación sobre la existencia de un incremento de los efectos adversos trombóticos relacionados con la administración del rFVIIa en estos pacientes. Estos datos coincidieron con los publicados por otros autores²⁸⁻³⁰ que abordaron la eficacia del producto en el trasplante hepático en otras patologías hepáticas.

Sangrado gastrointestinal

Este sangrado puede ser responsable de una pérdida importante de sangre en un espacio de tiempo muy corto, produciendo un shock hipovolémico y con ello po-

ner en peligro la vida del paciente. Este riesgo se ve incrementado en pacientes con cirrosis hepáticas y varices esofágicas, hechos que, asociados a la coagulopatía acompañante, pueden dificultar el control de la hemorragia. Los niveles de los factores II, VII y X son predictores independientes de sangrado por varices esofágicas. Ejlersen³¹ completó un estudio piloto en esta situación clínica sobre la eficacia del rFVIIa en la corrección del tiempo de protombina.

Coagulopatías inducidas por medicamentos

Los pacientes en tratamiento con fármacos anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol) tienen concentraciones de proteínas dependientes de vitamina K inferiores al rango normal y por lo tanto son subsidiarios de presentar clínica hemorrágica que en general puede controlarse con la administración de vitamina K o plasma fresco congelado (no exento de efectos secundarios como la transmisión de infecciones o de fenómenos trombóticos)⁵.

Algunos investigadores³²⁻³⁶ concluyen en sus estudios que la administración de rFVIIa es seguro y efectivo en el control y corrección de la relación del tiempo de protrombina internacional normalizado (INR) en situaciones críticas y que pueden revertir el sangrado secundario a la administración de anticoagulantes orales. También se ha descrito el control del sangrado secundario a la administración de heparinas de bajo peso molecular³⁷.

Alteraciones plaquetarias

El mecanismo de acción del rFVIIa, aumentando la generación de trombina en la membrana de plaquetas activadas, sugiere su potencial utilización en situaciones de sangrado asociado a trombocitopenias o trombocitopatías³⁸. El rFVIIa puede ayudar a la hemostasia incrementando la adhesividad y la generación de trombina compensando la situación de un bajo número de plaquetas.

El uso de rFVIIa se ha descrito eficaz y seguro en el tratamiento de sangrados en pacientes con trombostenia de Glanzmann, Bernard Soulier, trombocitopatía asociada a mielodisplasia y uremia³⁹⁻⁴¹.

Traumatismo agudo

Los individuos que sufren un traumatismo agudo pueden sufrir un shock hipovolémico como consecuencia de un sangrado no controlable. Con frecuencia requieren transfusión de cristaloides y sustitutos del plasma para controlar la volemia. También son susceptibles de sufrir hemorragias severas como consecuencia de una coagulopatía secundaria a la dilución y a la reducción en el plasma de los

niveles de fibrinógeno y de los factores VIII, V, vitamina K-dependientes y a un aumento de la fibrinolisis. Todas estas circunstancias pueden contribuir a la detención de la producción de trombina aunque de forma transitoria. Si a estos pacientes se les sustituye los factores de la coagulación consumidos y se repara el origen del sangrado puede restablecerse el equilibrio hemostático⁵.

El rFVIIa comenzó a utilizarse en este tipo de pacientes a raíz de la publicación de Kenet⁴² que consiguió controlar el sangrado en un soldado con un traumatismo penetrante complicado con una coagulopatía. Posteriormente se han publicado series de casos de pocos pacientes.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal está relacionada con una disfunción de las plaquetas, relacionada a su vez con la situación de uremia del paciente y que se asocia a alteraciones primarias de la hemostasia. La administración de rFVIIa aporta buenos resultados a corto plazo en el control del sangrado en esta situación^{43,44}.

Intervenciones quirúrgicas en urología

La prostatectomía retropúbica transabdominal es una intervención quirúrgica habitual para los pacientes que tienen un cáncer de próstata o un aumento del tamaño prostático por otras causas y no es reseccable por procedimientos transuretrales. A pesar de la pericia de los cirujanos y de los avances tecnológicos experimentados en los últimos años, ésta sigue siendo una intervención que se asocia con una intensa hemorragia perioperativa (800-3500 ml). Esta pérdida está determinada por la localización anatómica de la próstata, su gran vascularización y la dificultad para la adecuada hemostasia quirúrgica^{45,46}. Es una cirugía en la que siempre es necesaria la transfusión de hemoderivados y por lo tanto no exenta de las posibles complicaciones relacionadas con la terapia transfusional^{47,48}.

Hemorragia intracerebral aguda

Existen pocos tratamientos eficaces para los pacientes que sufren un sangrado cerebral agudo, esta circunstancia ha hecho que los especialistas propusieran el rFVIIa como una opción terapéutica pero en los que debe de administrarse de forma muy precoz en un intento de controlar el tamaño del hematoma o evitar el re-sangrado⁴⁹.

Las publicaciones existentes sobre el uso del rFVIIa habitualmente son series cortas de pacientes bien portadores de hemofilia congénita y en los que se

observó una adecuada respuesta, bien pacientes con tratamiento anticoagulante y candidatos a una neurocirugía urgente^{50,51}.

Sangrado obstétrico

El sangrado es una de las causas más importantes de morbimortalidad en obstetricia y ginecología. En concreto la hemorragia postparto, sangrado que se produce en las veinticuatro horas siguientes al parto, es una de las alteraciones más difíciles para el obstetra o el ginecólogo⁵². En el 2000, la Organización Mundial de la Salud estimó que unas 125.000 mujeres morían en el mundo por este tipo de efecto adverso relacionado con el parto. Es un problema más manifiesto en los países en vías de desarrollo con una mortalidad materna del 1/1.000 partos en contraste con un mortalidad de 1/100.000 partos en los países desarrollados. El manejo de esta complicación es muy compleja, en ocasiones responden a la administración de rFVIIa y en otras es irreversible y supone para la mujer la práctica de una histerectomía para poder salvarle la vida⁵³.

Transplante de médula ósea

Los pacientes sometidos a un transplante de médula ósea pueden experimentar un sangrado severo como una de las muchas complicaciones asociadas al procedimiento. La hemorragia sucede fundamentalmente durante el periodo de aplasia en el que se produce una trombopenia grave y en el que se pueden asociar otros factores como el uso de determinados fármacos, las infecciones, alteración de la función hepática.

La administración de rFVIIa fuera de indicación en estos pacientes se ha sido descrita en series cortas de pacientes sometidos a transplante de médula ósea que sufren alguna complicación hemorrágica que pone en compromiso su vida como los sangrados pulmonares, cistitis hemorrágica, o hemorragia gastrointestinal, sangrado alveolar difuso en los que tampoco describen efectos adversos relacionados con su administración^{54,55}.

Coste de la administración de rFVIIa en situaciones *off-label*

Los viales de rFVIIa (NovoSeven) tienen 4,8 mg (240 KUI), 2,4 mg (120 KUI) ó 1,2 mg (60KUI) de producto. El precio aproximado de rFVIIa es de 1,5\$ por microgramo⁵⁶ La dosis más frecuentemente administrada, es la que se administra a los pacientes hemofílicos con inhibidores y clínica hemorragia y es de 90 µg/kg

de peso cada 2 o 3 horas lo cual supone un coste de por cada episodio de sangrado de 50.000 \$ (75.000 €). Éste sería el principal inconveniente a la hora de administrar este producto pero puede existir una gran variabilidad dado que no existe consenso en la dosis que deben recibir los pacientes no hemofílicos con sangrado por diferentes etiologías.

Justificación del estudio

Los avances en medicina se evalúan por su eficacia en ensayos clínicos, sin embargo en algunas áreas, el número específico de pacientes o la heterogeneidad de los pacientes dificultan la realización de ensayos clínicos prospectivos. En el área de los sangrados, que es una situación clínica con frecuencia variada y multifactorial, los médicos han aceptado el uso de agentes en la investigación que controlen la hemorragia, es lo que ha sucedido con el rFVIIa.

El rFVIIa se ha demostrado de gran utilidad en el control del sangrado de pacientes hemofílicos con inhibidores adquiridos contra los factores VIII y IX. Su eficacia y seguridad ha sido descrita y aceptada por la sociedad investigadora de hematólogos⁵⁷ y la US Food and Drug Administration tienen aprobado el uso de rFVIIa sólo para este tipo de pacientes.

El uso clínico ha demostrado su utilidad en otras situaciones de sangrado y esto ha supuesto una mayor utilización por parte de los clínicos en los últimos años, aunque no exenta de una gran variabilidad en sus indicaciones. La limitación más importante para su utilización ha sido su alto coste económico. Un uso adecuado podría conllevar a una mayor experiencia por parte de los profesionales y, si esto se acompaña en un futuro de un descenso de su coste, las indicaciones para la utilización del rFVIIa podrían cambiar y llegar a convertirse un recurso eficaz en el tratamiento de hemorragias masivas en determinadas situaciones clínicas.

De ahí el interés de esta revisión sistemática y de la encuesta sobre el uso de rFVIIa realizada a los expertos.

Objetivo general:

Determinar el uso adecuado del rFVIIa en pacientes no hemofílicos con un sangrado severo causado por diferentes etiologías.

Objetivos adicionales:

Analizar la eficacia del fármaco en términos de interrupción o disminución del sangrado, reducción de las necesidades transfusionales y mortalidad.

Determinar la seguridad del fármaco en términos de reacciones adversas, fundamentalmente eventos trombóticos.

Explorar a través de una encuesta realizada a un grupo de expertos el uso en la práctica clínica habitual del rFVIIa y evaluar su concordancia con las conclusiones alcanzadas a través de la revisión sistemática.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia de la administración de factor VII activado recombinante (rFVIIa) en pacientes no hemofílicos y con sangrado severo en términos de: prevención o reducción del sangrado, consumo de hemoderivados, consecuentemente en parámetros analíticos y clínicos que informen sobre la evolución del enfermo, posibles efectos adversos relacionados con su administración supervivencia y mortalidad de los pacientes.

Para ello se ha realizado una primera búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados e informes de evaluación, utilizando la palabra clave “recombinant activated factor VII or novoseven or eptacog alpha” en la Cochrane Library. Posteriormente, se han realizado búsquedas en las bases referenciales MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED) y EMBASE (Evidence Based Medicine) con el término en texto libre y otras fuentes de información que quedan reflejadas en los Anexos 1 y 2.

Se estableció límite por fecha considerando el inicio en enero 1980, momento en el que empieza a utilizarse en la clínica el factor VII recombinante hasta Mayo 2007 y límite por idioma considerándose válidos los artículos escritos en inglés, español, francés, portugués e italiano. Posteriormente se realizó un cribado en las mismas bases referenciales identificando artículos de reciente publicación abarcando hasta julio 2008.

En una primera fase se eliminaron los duplicados en cada búsqueda y entre la combinación de las distintas bases. Posteriormente se seleccionaron a través de los resúmenes los artículos que cumplían los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda.

Criterios de inclusión

Por razones de eficiencia, esta revisión se ha basado en una evaluación crítica de la mejor evidencia científica disponible.

Tipo de estudio: Se consideraron para el tema de la revisión las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), documentos de consenso o de grupos de expertos, guías de práctica clínica (GPC) e informes de evaluación de agencias.

Población: Pacientes adultos no hemofílicos con sangrado severo o subsidiarios de padecerlo por cualquier etiología.

Intervención: Administración de factor VII activado recombinante (Novoseven[®]).

Comparación: Cualquier alternativa.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos artículos o publicaciones en los que:

- los que los pacientes presentaran alguna patología congénita de la hemostasia o de la coagulación.
- la temática no estuviera relacionada con el motivo de la revisión.
- la edad de los pacientes a estudio fuera inferior a 18 años.
- los estudios fueran experimentales, realizados en animales o in vitro.
- el tipo de estudio (cartas, editoriales, artículos de opinión, revisiones narrativas, casos únicos o series de casos inferiores, estudios piloto).

Evaluación crítica de los estudios seleccionados (Anexo 3)

Para aceptar un estudio como revisión sistemática (RS), los autores debían haber definido con precisión cuál era el tema clínico de la revisión, haber explicitado las estrategias utilizadas para la obtención de la evidencia científica relevante en relación con el tema de revisión (búsqueda bibliográfica exhaustiva de la literatura científica, información sobre bases de datos, fechas, listado de las instrucciones), así como haber establecido criterios explícitos para la selección de estudios y la valoración de la calidad de los estudios incluidos^{58,59}. Se han aceptado los informes de evaluación si incluían detalles acerca de la estrategia búsqueda y la valoración metodológica de los estudios. Para cada tema, se describieron las RS siguiendo criterios estandarizados de extracción de datos y de valoración de la validez interna.

Para evaluar los ensayos clínicos se utilizaron las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)⁶⁰ y la escala de Jadad⁶¹. Se procedió a una selección final de los ECA adicionales identificados, según su adecuación al tema de la revisión crítica y según si ya estaba incluido en las RS identificadas. Los ECA finalmente incluidos fueron descritos mediante una hoja estandarizada de extracción de datos.

La escala CASPe consta de once preguntas. Consideramos las tres preguntas de eliminación, que en este informe se denominaron preguntas clave, las cinco que correspondían a los aspectos esenciales para valorar la validez interna y tres que determinan la validez externa de un estudio clínico aleatorizado.

El máximo de puntuación a obtener con la escala Jadad es de 5. Los estudios con puntuación entre 0 y 2 se consideran de mala calidad. A los estudios controlados se les asignó un nivel de evidencia científica en función de la calidad del trabajo.

Las guías de práctica clínica no han sido valoradas formalmente respecto de su calidad, sólo se aceptaron para su consideración aquellas elaboradas por instituciones de las que se conocen los métodos de trabajo según la metodología internacionalmente reconocida para la elaboración de GPC de calidad de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁶².

Los informes de evaluación de agencias debían cumplimentar el listado de comprobación elaborado por el grupo de expertos en la reunión de INAHTA 2001 que se detalla en el Anexo 3. Consta de 17 preguntas y que ayudan a saber como se llevó a cabo el informe, así como a la identificación sus posibles limitaciones.

Síntesis y clasificación final de la evidencia

Una vez analizada la evidencia, para cada apartado temático se ha redactado un texto de resumen de los artículos incluidos para su actualización, se clasificó cada tipo de estudio y se realizó una valoración del conjunto de la evidencia.

Tras cada apartado temático se ha proporcionado una síntesis global de la evidencia comentada previamente.

A partir de la valoración consensuada que el equipo de trabajo de este informe ha establecido sobre las pruebas de eficacia (y eventualmente de seguridad, cuando las había) halladas en cada caso se ha clasificado la calidad de la evidencia disponible para cada intervención como de calidad buena, moderada o baja. La evaluación de la calidad global de la evidencia para cada variable de resultado ha sido llevada a cabo valorando el diseño de los estudios, la validez interna, la evaluación de si la evidencia es directa o indirecta, la consistencia y la precisión de los resultados así como otros factores como el posible sesgo de publicación.

En el presente informe no se han recogido factores como el contexto local o los costes de la tecnología descrita por lo que no se ha considerado la realización de recomendaciones formales. Ver Anexo 3.

Encuesta a expertos

Se confeccionó una encuesta *ad hoc*^{63,64} para aproximarnos al conocimiento sobre el uso de diferentes especialistas del rFVIIa en la práctica clínica habitual. Para ello se constituyó un grupo de expertos con experiencia en la utilización del producto.

La encuesta estuvo constituida por de 112 preguntas sobre indicaciones o situaciones clínicas de sangrado activo severo en las podían plantearse diferentes opciones terapéuticas para su control. Los escenarios planteados incluyeron variables seleccionadas a partir de publicaciones científicas y/o de la opinión de un investigador del proyecto.

Para cada indicación clínica, el experto expresó su opinión, de forma cuantitativa (de 1 a 9), sobre la adecuación o no de la utilización del rFVIIa.

Una indicación se consideró adecuada cuando los beneficios para el paciente superaron por margen suficientemente amplio los posibles riesgos o consecuencias negativas. Por el contrario, una indicación se calificó como inadecuada cuando podía preverse que los riesgos podían superara a los beneficios.

Las indicaciones clínicas debían cumplir las siguientes características:

- Ser suficientemente exhaustivas de forma que todos los pacientes subsidiarios de este tratamiento pudieran ser clasificados e incluidos en alguno de ellos.
- Ser autoexcluyentes de modo que un paciente sólo pudiera ser clasificado en una categoría.
- Ser homogéneas de forma que la decisión terapéutica deberían ser igual para todos los pacientes incluidos en una misma indicación de la lista.
- Ser manejables para que los expertos pudieran valorarlas en un tiempo razonable (estimado en no más de dos días).

A su vez, estas situaciones clínicas (escenarios) se agruparon en tres capítulos:

1. Sangrado quirúrgico (32 escenarios)
2. Sangrado no quirúrgico (24 escenarios)
 - Hemorragia cerebral aguda (8 escenarios)
 - Hemorragia digestiva (16 escenarios)
3. Sangrados de otra etiología (56 escenarios):
 - Hemorragia postparto (16 escenarios)
 - Sangrado secundario a fármacos anticoagulantes (12 escenarios)
 - Sangrado secundario coagulopatía de consumo por cualquier causa (28 escenarios)

El conjunto de variables seleccionadas en los tres capítulos se refleja en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables consideradas en la confección de la lista de indicaciones.	
1)	Antecedentes trombóticos a) sin antecedentes trombóticos b) con antecedentes trombóticos
2)	Parámetros biológicos a) parámetros biológicos normales b) parámetros biológicos alterados
3)	Coagulopatía a) sin coagulopatía b) con coagulopatía
4)	Tratamiento hemostático a) sin otro tratamiento hemostático b) con otro tratamiento hemostático
5)	Transfusión a) sin transfusión b) con transfusión
6)	Factores predisponentes a) sin factores predisponentes b) con factores predisponentes
7)	Escala de coma de Glasgow a) Glasgow \leq 8 b) Glasgow $>$ 8
8)	Horas transcurridas del evento hemorrágico a) \leq 4 horas b) 4 horas
9)	Tratamiento etiológico a) sin tratamiento etiológico b) con tratamiento etiológico

Definiciones

Para puntuar la lista de indicaciones, era fundamental que todos los expertos entendieran por igual los distintos términos empleados. Por tanto, cada término utilizado se definió de manera explícita, de acuerdo con el sentido habitual de la práctica clínica. Las definiciones utilizadas se presentan en el Anexo 4.

Composición del grupo de expertos

Participaron 6 especialistas de distintas áreas en las que se utiliza el rFVIIa (Servicio de Anestesia y Reanimación, Servicio de Medicina Intensiva y Servicio de Hematología y Hemoterapia). Los criterios fundamentales de selección fueron⁶⁵:

- Liderazgo clínico y científico reconocido.
- Nivel de motivación intrínseca.
- Amplitud de conocimiento e interés en el tema.
- Disponibilidad real de tiempo.
- Actitud y aptitud científica.
- Ausencia de conflicto de intereses, entendidos como aquellas situaciones, en la que puede encontrarse cualquier profesional, cuando su posición ante un problema puede verse influenciada por un interés secundario (tales como obtención de un beneficio económico o similar) que le induzca a estar claramente a favor o en contra.

Los 6 especialistas seleccionados atendiendo a los criterios expuestos fueron en orden alfabético:

- Dra. Amaya Villar, Rosario (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)
- Dr. Garnacho Montero, José (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)
- Dr. Laglera Trébol, Salvador (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza)
- Dr. Lezama Núñez, Larbi Francisco (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)
- Dra. Muñoz García, M^a del Carmen (Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla)
- Dr. Nebra Puertas, Agustín Carlos (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza)

Procedimiento y análisis de la encuesta

Los 6 especialistas recibieron por correo electrónico los documentos necesarios para realizar su tarea: revisión de la literatura sobre eficacia del rFVIIa, las definiciones de los términos utilizados en la lista de indicaciones, las instrucciones sobre el proceso de puntuación y el listado de indicaciones que debían ser puntuadas en formato Excel[®].

Los panelistas debían seleccionar en las hojas en Excel la cifra de la respuesta elegida (de 1 a 9) para cada indicación. La escala ordinal de 1 a 9 permitía calificar el exceso o falta de beneficios en comparación con los riesgos.

Las puntuaciones próximas a 9 mostraban la adecuación de la indicación del rFVIIa, y las que estaban cercanas a 1 la inadecuación. Los valores entre 4 y 6 se calificaron como dudosos, y expresaban que el experto no tenía un criterio definido sobre la indicación del rFVIIa.

Una calificación de 9 era mejor que una de 8 y una de 8 mejor que una de 7. Sin embargo, el grado de riesgo-beneficio no se especificó en cada punto de la escala, de manera que no se podía determinar si la diferencia entre 9 y 8 era necesariamente la misma que entre 8 y 7. Esto nos obligó evitar el uso de las medidas como media aritmética.

Las calificaciones individuales fueron remitidas al equipo investigador para el análisis estadístico. En cada indicación se empleó el porcentaje de respuestas y la mediana para medir la tendencia central de las calificaciones de los seis miembros del panel. Según la mediana se formaron tres intervalos: el primero que incluyó las puntuaciones entre 1 y 3, la interpretación que se hizo fue que los riesgos sobrepasan a los posibles beneficios, y por lo tanto el procedimiento no debería aplicarse.

Cuando las puntuaciones estuvieron entre 3,5 y 6,5, los riesgos y los beneficios estaban aproximadamente equilibrados, esto cuestionaba el uso del producto. Por último, si las puntuaciones están entre 7 y 9, indicaban que la aplicación del procedimiento era apropiado puesto que los beneficios superaban a los inconvenientes y riesgos.

Se instruyó a los expertos para que contactaran con los investigadores para aclarar cualquier duda o para expresar sus sugerencias.

Resultados

Resultados de la búsqueda y selección de artículos

En la Tabla 4 se muestra el número de artículos obtenidos tras realizar las búsquedas en las diferentes bases de datos. Las bases referenciales MEDLINE y EMBASE aportaron 419 artículos en total, después de unificarlas en una única base de datos y de la eliminación de duplicados.

Se recuperaron 3 documentos relacionados con la pregunta de investigación en la Cochrane Library. Además, se encontraron 7 informes de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y 2 guías de práctica clínica.

Por lo tanto, para la primera fase de selección de artículos se dispuso de un total de 431 trabajos.

MEDLINE	EMBASE	COCHRANE	AGENCIAS	GUIAS	
349	474	3	7	2	
419					431

Los resultados después de la primera fase de selección (por lectura de título y resumen) entre los artículos hallados se muestran en la Tabla 5.

Los trabajos seleccionados de la Cochrane Library fueron seleccionados los tres para la lectura completa del texto. De los 7 informes de las Agencias de Evaluación 5 no fueron incluidos por ser informes de síntesis de tecnología emergente. También fueron descartadas las dos guías por carecer de la descripción de la metodología sobre la selección de trabajos en las que estaban basadas.

De los 431 artículos recuperados se desestimaron 335 por título y resumen y se seleccionaron 96 para su lectura a texto completo.

Los artículos recuperados de las bases referenciales MEDLINE y EMBASE para evaluación a texto completo se agruparon en función de la etiología del sangrado. Los considerados como revisiones generales son revisiones sistemáticas que incluyen estudios donde los pacientes presentan sangrados de diferente origen y de imposible inclusión en los grupos y el subgrupo denominado miscelánea agrupa todos los trabajos donde se describen sangrados en lugares atípicos o que mostraban otras etiologías no agrupables por su escaso número.

Tabla 5. Motivos de exclusión de los artículos excluidos por títulos y resumen de las bases referenciales MEDLINE y EMBASE.

Patología congénita	11
Tema no relacionado con el estudio	57
Experimental o in vitro	33
Edad inferior a 18 años	45
Tipo de estudio	189
TOTAL	335

Después de la lectura del texto completo 69 de los artículos no fueron considerados para esta revisión fueron y los motivos se muestran en el Anexo 5^a.

Finalmente se realizó la evaluación crítica de 27 trabajos.

Descripción de los Resultados

La búsqueda en las bases referenciales nos permitió recuperar para este trabajo de investigación 17 revisiones sistemáticas⁶⁶⁻⁸² (RS) (de ellas 4 se acompañaron de recomendaciones de expertos^{70-72,81} y 6 ensayos clínicos controlados⁸³⁻⁸⁸ (no incluidos en las revisiones sistemáticas) que estudiaron la eficacia y la seguridad del rFVIIa como tratamiento profiláctico o terapéutico en sangrados severos secundarios a diferentes etiologías. También se consideraron 4 artículos⁸⁹⁻⁹², todos ellos series de casos, que abordaron una situación clínica especial, sangrados en los que tras aplicar todos los recursos terapéuticos posibles no se conseguía su control, situaciones clínicas desesperadas denominadas por algunos autores como “Last-Dich”.

De las 17⁶⁶⁻⁸² revisiones sistemáticas 7 trataron el sangrado de forma general con independencia del origen de la hemorragia⁶⁶⁻⁷² de ellas tres con opiniones de expertos⁷⁰⁻⁷², 3 artículos⁷⁹⁻⁸¹ tuvieron como objetivo de estudio el sangrado en la cirugía cardiaca, de ellos uno también aportó recomendación de expertos⁸¹, 2 trabajos^{73,74} como consecuencia de una cirugía mayor, uno de ellos incluía también la cirugía urológica, 2 artículos en el contexto de patología hematológica^{77,78}, 1 artículo en enfermedades hepáticas⁷⁵, 1 artículo trató la hemorragia primaria intracerebral⁷⁶ y 1 artículo, identificado en la actualización de la bibliografía, que abordó la hemorragia severa postparto⁸².

En la Anexo 6^a, se muestran los artículos según el origen del sangrado orden que seguiremos en la descripción de los resultados.

^a Los Anexos 5 y 6 se adjuntan en formato PDF en el CD que acompaña este libro.

La administración del rVIIa fue analizada como agente profiláctico del sangrado en siete de los trabajos^{67, 69,73-75, 80,81} en todos se consideró como agente terapéutico, en general en todos los trabajos las variables resultado analizadas fueron la reducción o cese del sangrado, las necesidades transfusionales, la dosis necesaria de rFVIIa y los posibles efectos adversos y mortalidad relacionada con el fármaco.

La calidad metodológica de las revisiones fue en general media y estuvo determinada por el tipo de estudios que incluyeron siendo pocas RS las que únicamente se fundamentaron en ECC (Anexo 6). La calidad metodológica de los ECC fue media alta (Anexo 6)^a.

La RS de Stanwroth⁶⁶ es el trabajo más reciente, en él se estudió la eficacia y seguridad del rFVIIa como agente hemostático en la profilaxis y tratamiento del sangrado de pacientes sometidos a cirugía con independencia de la etiología. Por lo tanto, fue considerada como trabajo base, por ello comentaremos datos y resultados del resto de artículos que no hayan sido incluidos en el trabajo de este autor. Las variables resultados consideradas en fueron la supervivencia, mortalidad relacionadas con la hemorragia o secundaria a un efecto adverso producido por el rFVIIa, la hemorragia en el periodo de seguimiento de la intervención quirúrgica, número de transfusiones de concentrados de hematíes requeridas en un periodo de tiempo pertinente al episodio hemorrágico, número de pacientes que evitaban la transfusión de hemoderivados y efectos adversos relacionados con la administración del rFVIIa. Para ello se incluyeron exclusivamente ECCs, un total de 13. No obstante, ninguno de los ECCs estuvo exento de problemas metodológicos, fueron propensos a sesgos que amenazaban su validez interna. El más frecuente fue la falta de claridad en la asignación aleatoria de los participantes, y que ninguna de las medidas resultado agrupadas mostró de forma fiable las ventajas y desventajas de la administración del rFVIIa. También describió un mayor número de eventos tromboticos en el grupo intervención, aunque sin significación estadística. El autor concluyó que la administración sin restricción y no evaluada del rFVIIa fuera de sus usos autorizados no parece estar justificada en el momento actual, ya que, su uso más amplio debería esperar a los resultados de ECC en curso y con una metodología adecuada y a los que pudieran ser planteados en un futuro para encontrar respuestas a situaciones clínicas muy determinadas.

Squizzato⁶⁷ incluyó en su estudio los mismos ECC que Santword⁶⁶ y unas variables resultados muy similares, llegando por lo tanto a las mismas conclusiones. Los resultados quedan expuestos en el Anexo 6 y serán comentados en los apartados correspondientes al sangrado según su origen.

^a Los Anexos 5 y 6 se adjuntan en formato PDF en el CD que acompaña este libro.

Lefevre⁶⁸ también realizó un estudio de calidad media, utilizó una única base referencial (Medline) que le permitió la inclusión de 11 ECC con un total de 1.701 pacientes. El rFVIIa se administró en siete diferentes indicaciones: el sangrado intracerebral agudo, el sangrado secundario a traumatismo, el trasplante hepático y la hepatectomía parcial, cirugía mayor, sangrado gastrointestinal, sangrado por prostatectomía. Todos los ECC fueron incluidos en la RS de Santword⁶⁶.

El trabajo realizado por Levi⁶⁹ consideró artículos en los que se el rFVIIa se administró tanto en pacientes hemofílicos como no hemofílicos. En el grupo de pacientes no hemofílicos, los trabajos incluidos analizaban la eficacia del rFVIIa en los sangrados relacionados con la enfermedad hepática incluida la cirrosis hepática, en el sangrado secundario a cirugía y traumatología, en la hemorragia intracraneal aguda, y como agente farmacológico para revertir el efecto de anticoagulantes. La búsqueda se realizó únicamente en una base referencial y sus resultados se fundamentan en series de casos. Los dos ECC incluidos también fueron considerados en la RS de Stanwordh⁶⁶. La única aportación de esta RS es la inclusión del tratamiento de la hemorragia por fármacos anticoagulantes orales y que describiremos en el apartado de otros sangrados.

Las RS acompañadas de recomendaciones de expertos fueron 3: El trabajo realizado por Sahnder⁷⁰ se fundamenta en 4 ECC, 6 estudios observacionales y 28 trabajos donde se agrupan series de casos, casos únicos y estudios retrospectivos recuperados de una única base referencial (Medline), con una clara descripción de la selección y exclusión de los trabajos. También describió claramente la composición del panel de expertos (nueve expertos con diversidad geográfica), y del método de trabajo así como de los escenarios sobre los que se fundamentan las recomendaciones. Las conclusiones descritas fueron que la eficacia de la utilización del rFVIIa aunque sólo en determinadas circunstancias (cirugía torácica, cirugía cardíaca, cirugía del canal medular, histerectomía o sangrado postparto no controlable, hemorragias producidas por politraumatismos severos, en las primeras cuatro horas después de un sangrado intracraneal no traumático y si el hematoma es expansivo y en sangrados donde otras medidas terapéuticas fracasan). Los expertos realizaron recomendaciones en cuanto a la dosis de rFVIIa en los diferentes escenarios.

El trabajo de Vincent⁷¹ agrupa especialistas de diferentes sociedades científicas europeas y siguiendo el método Delphi modificado¹⁶⁻¹⁹ establecieron unas recomendaciones en función de la evidencia científica recuperada de una búsqueda sistemática (MEDLINE, EMBASE, y Cochrane Library). No obstante, no detalló claramente los criterios de inclusión y exclusión de estudios ni el número de trabajos sobre los que se sustentaron dichas recomendaciones. Sus objetivos fueron determinar la eficacia y la seguridad de la administración de rFVIIa. El autor estableció unas recomendaciones generales y otras específicas. Las recomendaciones generales tuvieron un grado de evidencia E y por lo tanto se fundamentaron

en un grado de evidencia muy bajo (series de casos, casos únicos u opiniones de expertos). Las recomendaciones específicas mostraron una gran variabilidad, así, el control del sangrado de origen traumático y el producido por patología hepática se sustentan en una evidencia científica grado B (ECC de pequeño tamaño muestral con resultados inciertos y riesgo de falsos positivos), el sangrado en cirugía cardíaca por un grado D (estudios no controlados), la hemorragia post parto y la hemorragia no controlable en pacientes quirúrgicos por un grado E (series de casos, casos únicos u opiniones de expertos). El autor no recomendó el uso de rFVIIa como tratamiento profiláctico de sangrado (nivel A de evidencia) y afirmó que el producto es seguro, con un bajo riesgo de efectos adversos tromboticos (1%-2%), en general relacionado con las dosis administradas sobre las que existió gran variabilidad en uso.

Mallarkey⁷² del New South Wales Therapeutic Advisory Group (NSWtag) realizó unas recomendaciones de uso del rFVIIa en situaciones *off-label* basadas en una revisión sistemática de alta calidad metodológica constituida por 12 ECC. Su objetivo fue establecer la eficacia y seguridad de la administración de rFVIIa en situaciones clínicas muy determinadas como tratamiento de rescate cuando otros tratamientos hemostáticos han fracasado en el control del sangrado. Estableció una alta recomendación para el control de las hemorragias intracraneales si se administra en las primeras cuatro horas del sangrado a una dosis de 80 mg/kg. Estableció recomendaciones con bajo nivel de evidencia en el control del sangrado en la cirugía hepática, la cirugía cardíaca, otras cirugías con sangrado no controlable, en traumatismos por arma blanca o para revertir el efecto de anticoagulantes orales siempre que otras medidas terapéuticas hayan fracasado y por tanto consideró que su uso debía de ser de forma individualizada. No aconsejó la administración de rFVIIa como tratamiento profiláctico en cirugía, en traumatismos penetrantes, en la reversión del efecto de anticoagulantes no orales o en sangrados de pacientes pediátricos y en situaciones en las que no existiese contraindicación (pacientes cirróticos y cirugía hepática).

Sangrado de origen quirúrgico

La RS de Stanworth⁶⁶ abordó el sangrado en pacientes sometidos a cualquier tipo de cirugía. Se basó en los resultados de 13 ECC en los que se intentó analizar la eficacia del rFVIIa para cuatro objetivos muy definidos: prevención del sangrado quirúrgico (6 ECC), o tratamiento del sangrado quirúrgico (7 ECC), como alternativa a otros tratamientos hemostáticos (0 ECC) y la identificación de la dosis más adecuada (6 ECC). Las medidas de resultado fueron supervivencia, mortalidad, duración de la hemorragia, gravedad de la hemorragia, control de la hemorragia, número de transfusiones, número de pacientes en los que se evitó la transfusión y efectos adversos.

Los pacientes de los 6 ECC en los que el rFVIIa se utilizó como profilaxis eran pacientes de alto riesgo y patología muy variada (reconstrucción por fracturas traumáticas de la pelvis y/o el acetábulo, prostatectomía retropúbica, hepatectomía parcial por carcinoma hepático, metástasis o tumores benignos, enfermedades hepáticas en pacientes terminales o con cirrosis antes del trasplante hepático, cirugía cardíaca no coronaria con revascularización cardiopulmonar). Las diferencias más evidentes se observaron en la dosis total administrada que varió hasta casi diez veces de un trabajo a otro.

Los ECC incluidos fueron doble ciego y comparados con placebo, sin embargo, muchos fueron propensos al sesgo, en particular debido a la falta de claridad acerca de como se hizo la asignación al azar de los participantes. Ninguna de las medidas de resultado agrupadas mostró de manera fiable alguna ventaja o desventaja en el caso de eventos adversos. Existió una tendencia sin significación estadística hacia un mayor riesgo de eventos tromboticos fundamentalmente arteriales.

Sobre el uso terapéutico del rFVIIa en el sangrado quirúrgico el autor⁶⁶ llegó a conclusiones basándose en 7 ECC también con importantes problemas de validez interna y externa debidos a defectos en la aleatorización, el cegamiento, el seguimiento y tamaño de la muestra, en general por no realizar cálculo del poder estadístico. La medición de las variables resultado fue muy diferente según los trabajos (uso de transfusiones, número de pacientes transfundidos, eventos tromboembólicos) y lo mismo sucedió a la hora de analizar la dosis necesaria. Concluyó que no parece justificada la administración sin restricción del rFVIIa fuera de los usos autorizados.

Ranucci⁷³ abordó en su RS el sangrado secundario a cirugía mayor (4 estudios trataron la cirugía hepática, 1 la cirugía cardíaca, 1 la prostatectomía abdominal y 1 la cirugía ortopédica). Estudió la eficacia y seguridad del rFVIIa utilizando como variables resultado las necesidades transfusionales, las complicaciones tromboembólicas y la mortalidad. Su calidad metodológica puede considerarse adecuada dado que evaluó únicamente ECC (un total de 7) para el análisis de sus objetivos. La aportación más importante fue la realización de un metanálisis. La agrupación de los 7 ECC permitió la randomización de 772 pacientes. De estos pacientes 256 constituyeron el grupo control y recibieron un placebo y 507 el grupo intervención que recibieron una dosis baja de rFVIIa $<50 \mu\text{g}/\text{Kg}$ o una dosis alta de rFVIIa $>50 \mu\text{g}/\text{Kg}$. El momento de la administración fue variable, en general se administró en un bolo intravenoso y en 4 trabajos se administró una dosis repetida que osciló entre $20 \mu\text{g}/\text{Kg}$ (bolo único) y $360 \mu\text{g}/\text{Kg}$ (6 bolos repetidos). Los pacientes que recibieron rFVIIa como tratamiento experimentaron una reducción en las necesidades transfusionales (GI: 166 vs GC: 298 con dosis bajas de rFVIIa y GI: 115 vs GC: 170 con dosis altas de rFVIIa (OR: 0,52 IC 95% 0,31-0,86; $p = 0,01$). Este hallazgo fue más claro en pacientes a los que se administró una dosis alta de rFVIIa que en los pacientes que recibieron dosis ba-

jas ($p = 0,006$). El autor describió 36 eventos tromboembólicos en 507 pacientes (7,1%) en el grupo intervención y 14 en 265 pacientes (5,3%) del grupo control (OR: 1,32 IC 95% 0,69-2,52 $p = 0,40$). No observó diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre los dos grupos de estudio ($p = 0,99$).

Heyman⁷⁴ también aportó los resultados de un metanálisis en su trabajo en el que analizó la eficacia y la seguridad del rFVIIa como tratamiento del sangrado en la cirugía mayor a nivel abdominal incluyendo la cirugía vascular y urológica. Los resultados los obtuvo a partir de series de casos, (un total de 11) con una población total de 50 pacientes. Las variables resultado fueron el control del sangrado o la reducción de la hemorragia. Los efectos trombóticos se estudiaron en 7 de los artículos considerados ($n=36$) y la supervivencia en 9 ($n=39$). Los resultados mostraron en el metanálisis una reducción del sangrado en el 72% de los pacientes, una mayor probabilidad de supervivencia en los pacientes en los que se consiguió reducir o controlar el sangrado y un 16% de eventos trombóticos pero sin significación estadística en relación a los descritos en el grupo control.

El trabajo realizado por Frederich⁸³ es el único ECC recuperado que trató la prostatectomía retropúbica transabdominal. En una población de 36 pacientes realiza una randomización con un grupo control a cuyos pacientes se les administró un placebo, y dos grupos intervención, uno (8 pacientes) que recibió una dosis previa a la intervención de 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de y otro (16 pacientes) que recibió 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Como es una cirugía muy sangrante las variables resultados medidas fueron las pérdidas sanguíneas, las necesidades transfusionales y el control de los parámetros biológicos de la coagulación. Los pacientes del grupo control tuvieron una pérdida sanguínea superior a la que tuvieron los pacientes de los grupos intervención ($p = 0,001$). Las necesidades transfusionales también fueron menores en los grupos intervención, el grupo que recibió 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de rFVIIa utilizó entre 0-6 concentrados de hematíes ($p=0,047$), el grupo que recibió 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de rFVIIa no necesitó transfusión de ningún concentrado de hematíes ($p=0,0003$) frente al grupo control en el que se emplearon entre 0-5 concentrados de hematíes por paciente. No fueron necesarios otros hemoderivados. La duración de la intervención quirúrgica fue más corta en los grupos intervención que en el grupo control pero esto no se tradujo en una reducción de la estancia hospitalaria. No se describieron efectos adversos trombóticos, únicamente se hizo referencia a un infarto agudo de miocardio que sufrió un paciente pero que se produjo 14 días después de la intervención y por lo tanto no lo atribuyeron al uso del rFVIIa.

Sangrado de origen digestivo

Hemos recuperado dos RS^{67,75} y dos ECC^{84,85} no incluidos en estas RS que trataron el sangrado digestivo incluyendo pacientes con patología hepática.

Squizzato⁶⁷ estudió el sangrado en la enfermedad hepática, situación clínica asociada a una coagulopatía bien aguda, bien crónica. Las conclusiones del autor se basaron en un ECC de 71 pacientes con una hepatopatía severa sometidos a una biopsia laparoscópica y en los que comparó el efecto de diferentes dosis de rFVIIa. Observó un efecto favorable dado que ningún paciente requirió laparotomía o administración de hemoderivados para el control del sangrado y solo describió un evento trombótico.

Martí de Carvajal⁷⁵ evaluó los efectos beneficiosos y perjudiciales del rFVIIa (cualquier dosis y duración) en pacientes con patología hepática y sangrado digestivo alto. Incluyó únicamente ECC y midió la mortalidad, el número de pacientes que precisaron transfusión de componentes sanguíneos, el número de hemoderivados transfundidos, la calidad de vida y los eventos adversos. El autor únicamente recuperó un ECC en el que no se encontró una significativa reducción de la mortalidad secundaria al sangrado digestivo alto (RR 1,45 IC 95% 0,70-3,0), tampoco observó diferencias en las necesidades transfusionales ($p=0,51$ a las 24 horas y $p = 0,73$ a los 5 días). Los efectos adversos fueron muy similares en el grupo control e intervención.

El ECC que realizó Pugliese⁸⁴ analizó la eficacia y seguridad de la administración de una única dosis de rFVIIa (40 μ g/Kg) en pacientes sometidos a trasplante ortotópico hepático. El tamaño muestral fue pequeño y la calidad metodológica baja, sin descripción de la aleatorización ni del cegamiento. Las variables resultado empleadas fueron la duración de la cirugía y la estancia en UCI que no fueron estadísticamente significativa entre los grupos intervención y control. Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en la corrección de los parámetros de la coagulación y de las pérdidas sanguíneas a favor del grupo intervención ($p<0,001$) y en el consumo de hemoderivados el cual fue menor en el grupo intervención tanto para los concentrados de hematíes ($p = 0,049$) como para plasma fresco congelado ($p< 0,001$). La administración de r FVIIa fue segura no objetivándose ningún efecto adverso trombótico.

Bosch⁸⁵ en su ECC también realizó un estudio de eficacia y seguridad de la administración del rFVIIa pero en pacientes cirróticos (Child Pugh score >8) con sangrado activo por varices esofágicas. Comparó los resultados de dos diferentes dosis, 600 y 300 μ g/Kg frente a un placebo. Utilizó como variables de estudio el control del sangrado inmediato, a las 24 horas, control del resangrado, mortalidad a los 5 y 42 días, control de sangrado y resangrado a los 5 días, necesidad de medidas de emergencia y las necesidades transfusionales a las 24 horas y a los 5 días. No halló diferencias significativas entre el grupo control y las dos ramas de la intervención excepto en la mortalidad a los 42 días. Ésta fue favorable para los pacientes que recibieron dosis de 600 μ g/Kg ($p = 0,0035$) (OR 0,31; IC 95% 0,13-0,74). No hubo diferencias en el número de efectos trombóticos entre los grupos de estudio. No obstante, las trombosis venosas profundas fueron más fre-

cuentas en el grupo de pacientes al que se le administró el placebo. El infarto agudo de miocardio fue más frecuentemente descrito en el grupo de pacientes al que se le administró la dosis de 600 µg/Kg. Las muertes relacionadas con eventos tromboticos fueron más frecuentemente descritas en el grupo de pacientes al que se le administró la dosis de 300 µg/Kg, sobre todo a partir de la tercera dosis. En el análisis multivariable únicamente mostraron significación estadística la situación hepática del paciente (*Child Pugh score*) y el recibir o no tratamiento vasoactivo previo con la evolución del paciente.

Hemorragia intracerebral aguda

El sangrado en esta localización fue estudiado en dos RS^{67,76} y en dos ECC^{86,87}.

Saquizzato⁶⁷ hace un apartado en su RS en el que trata el sangrado cerebral primario y en el incluyó 3 trabajos, estudios controlados en fase II, también considerados en la RS de Stanworth⁶⁶. Concluyó que con una dosis media de 90 µg/Kg de rFVIIa se obtiene una reducción del hematoma y consecuentemente una reducción de la mortalidad.

You⁷⁶ intentó establecer la eficacia y seguridad de los diferentes agentes hemostáticos en el control de la hemorragia intracerebral aguda. Recuperó 4 ECC (de los cuales 2 estaban en fase de ejecución), 1 ECC multinacional en fase III donde se reclutaron 675 pacientes y otro en fase II donde reclutaron 90 pacientes. En ambos se empleó como comparador un placebo. En total, se administró rFVIIa a 371 participantes. La reducción del riesgo de muerte o dependencia según la escala de Glasgow extendida (grados 1-4) a los 90 días no alcanzó significación estadística (RR 0,90 IC 95% 0,81-1,01). Los participantes que recibieron rFVIIa experimentaron un aumento no significativo de los eventos adversos graves (RR 1,47 IC 95% 0,79-13,39). Se analizaron múltiples datos radiológicos de la hemorragia pero existió una gran variabilidad entre los ECC grandes y los pequeños, así como, una variabilidad dosis respuesta que osciló desde los 5 µg/Kg hasta los 160 µg/Kg. Los datos de los efectos adversos no se informaron en relación a la dosis administrada, y aunque los autores dieron los datos agregados y observaron efectos adversos significativos del tratamiento sobre el riesgo general si identificaron eventos adversos tromboembólicos arteriales para la dosis de 160 µg/kg (OR 7,17p= 0,0004 vs placebo). La mayor limitación fue la falta de seguimiento de los pacientes después del tratamiento. El autor concluyó que no existió suficiente evidencia para afirmar o refutar los efectos aparentes sobre la muerte o la dependencia, así como, la necesidad de aportar más estudios que equilibren las posibles ventajas sobre el exceso de tromboembolismos arteriales o venosos.

Diringer⁸⁶ realizó 1 ECC, en el que partiendo de los resultados de un ensayo previo⁸⁹ afirmó que la administración de rFVIIa reducía el tamaño del hematoma y por lo tanto la mortalidad de los pacientes. Su objetivo fue determinar si dado que se controla la hemorragia y con ello la lesión cerebral también se mejoraba la calidad de vida de los pacientes. Concluyó que los pacientes que recibían rFVIIa tenían mejor calidad de vida tras una hemorragia aguda intracerebral que los que recibieron placebo.

You⁷⁶ hizo referencia al ensayo clínico en fase III del grupo FAST⁸⁷ (Acute Haemorrhagic Stroke Treatment) y que se publicó con posterioridad al cierre de nuestra búsqueda sistemática. En este ECC se analizó el efecto de dos diferentes dosis de rFVIIa, 20 y 80 µg/Kg, en pacientes con una hemorragia intracerebral espontánea. El autor describió una reducción el volumen de la hemorragia en el grupo de pacientes que recibieron 80 µg/Kg ($p < 0,001$) sin embargo esto no se tradujo en unos mejores resultados clínicos, ya que, no hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en la supervivencia a los 90 días. También describió un incremento de los eventos trombóticos adversos con una relación dosis dependiente, es decir, fueron más frecuentes y con tendencia a la significación estadística ($p= 0,04$) en el grupo que recibió 80 µg/Kg de rFVIIa y fueron fundamentalmente infartos arteriales cerebrales e infartos de miocárdicos. Este trabajo estuvo financiado por Novo Nordisk.

Sangrado de origen hematológico

Fueron 3 las RS recuperadas sobre temas considerados como problemas hematológicos. La realizada por Squizzato⁶⁷ que abordó la administración del rFVIIa en el sangrado de forma global y dedica un apartado a este tipo de sangrado, otra que trató diferentes patologías oncohematológicas incluido el trasplante de médula ósea⁷⁷ y otra que analizó el tratamiento del sangrado severo asociado a la coagulación intravascular diseminada⁷⁸.

Squizzato⁶⁷ en este apartado informó sobre el efecto del rFVIIa en el control sangrado en pacientes con enfermedades hematológicas y sometidos a trasplante tanto alogénico como autólogo. Únicamente incluyó un ECC en el que se estudió la eficacia de la administración de diferentes dosis en distintos días del periodo post-trasplante. No se describieron respuestas favorables en el control en el sangrado a las 38 horas siguientes del inicio del sangrado. Describieron seis eventos tromboembólicos.

En la RS de Franchini⁷⁷ subdividió a los pacientes en dos grupos uno con pacientes en tratamiento oncohematológico y otro con pacientes subsidiarios de trasplante de médula. La indicación siempre fue un sangrado no controlado con otras medidas terapéuticas. Consideró 22 trabajos (17 casos únicos y 5 series de casos) y trataron un total de 49 pacientes. La dosis de rFVIIa administrada fue

variable, siendo la dosis media administrada de 82,3 µg/Kg. En 21 (42,9%) pacientes sólo se administró una dosis, en algunos casos fue necesaria la administración de dosis complementarias (dosis media 14,6 µg/Kg). Una reducción significativa del sangrado se observó en 46 pacientes (93,9%). En 2 de los artículos se describieron eventos trombóticos en el grupo intervención (6/77).

El subgrupo de trabajos en los que se consideraron pacientes sometidos a trasplante de médula ósea se incluyeron 13 artículos: 1 ECC, 5 series de casos (entre 2 y 12 pacientes) y 7 casos únicos. En total fueron tratados 113 pacientes. Las dosis administradas de rFVIIa también fueron muy variable oscilando entre 84 µg/Kg y 1.200 µg/Kg. Consiguieron un control del sangrado entre 12-48 horas de la administración del producto. Las causas de sangrado más frecuentes fueron en general complicaciones graves del trasplante (sangrado pulmonar, cistitis hemorrágica, sangrado digestivo o hemorragia cerebral). Todos los pacientes recibieron otros tratamientos hemostáticos.

Franchini⁷⁸ en otra RS analizó el efecto del rFVIIa en el sangrado asociado a la coagulación intravascular diseminada. Incluyó 4 series de casos con un número de pacientes que osciló entre 2 y 8 pacientes y 11 casos únicos con un total de 32 pacientes. La etiología clínica del sangrado fue variada. Según el autor se objetivó respuesta con la administración del producto en todos los casos, pero todos ellos recibieron también de otras medidas terapéuticas incluida la cirugía. Fueron necesarias entre una y tres dosis de rFVIIa (dosis media 120 µg/Kg) para conseguir el control de la hemorragia. No se describieron complicaciones tromboembólicas.

Sangrado secundario a cirugía o problemas cardiológicos

Hemos recuperado 3 RS cuyo objeto principal de estudio fue analizar la eficacia del rFVIIa en el control del sangrado relacionado con la cirugía cardíaca⁷⁹⁻⁸¹. Una de ellas además aportó los resultados de una conferencia de consenso⁸¹.

Tanos⁷⁹ realizó una RS con una calidad metodológica media-baja, únicamente utilizó una única base referencial y los estudios incluidos (13) fueron series de casos, estudios de casos y controles y un estudio piloto. Su objetivo fue analizar la eficacia del rFVIIa en pacientes con un sangrado intratable después de cirugía cardíaca por cualquier etiología. La conclusión del autor fue una alta eficacia del rFVIIa (80-90% de los casos) con una única dosis (60-90 µg/Kg) que se repitió a las 2-4 horas en pacientes refractarios al tratamiento hemostático convencional. La población considerada fueron tanto pacientes adultos como pediátricos y por lo tanto de difícil equiparación. De los 355 pacientes considerados, sólo el 6% tenían problemas hemostáticos previos a la cirugía, dato que no queda reflejado en un 28% de los pacientes restantes. La dosis administrada fue muy variable. En 2 trabajos no se evidenció respuesta al rFVIIa y en ambos fue admi-

nistrado como tratamiento inicial. El autor describió 14 efectos adversos trombóticos (5,3%), en general con relación dosis efecto. La administración del rFVIIa como agente profiláctico del sangrado en este tipo de cirugía se abordó en 2 ECC, con dosis de 90 µg/Kg, y en los que no se observó la eficacia deseada en términos de reducción de sangrado. El autor no describió complicaciones de importancia relacionadas con la administración del fármaco. En 5 de los estudios incluidos se identificaron conflictos de interés, dado que, estuvieron financiados por el laboratorio productor del rFVIIa, si bien, los resultados de estos trabajos no aportaron datos favorables en cuanto a la eficacia del fármaco en ningún caso.

Algo más ambicioso fue Warren⁸⁰ que intentó conocer no solo la eficacia, sino también, la seguridad, la dosis adecuada y las implicaciones económicas del uso del rFVIIa en la cirugía cardíaca. Su calidad metodológica es media, considerando 46 trabajos para evaluación crítica (2 ECC, 4 estudios prospectivos de cohortes con grupo control, 3 sin grupo control, 13 revisiones retrospectivas y 24 series de casos). Incluyó trabajos en los que se valoró la eficacia del uso bien como profilaxis, bien como tratamiento del sangrado. Para el autor, la administración de rFVIIa permitió reducir el sangrado refractario en cirugía cardíaca, si bien, quedó por establecer la dosis óptima, así como su seguridad. No consideró apropiado utilizar el rFVIIa como un tratamiento preventivo de sangrado en estos pacientes. Dado el alto coste económico del producto aconsejó realizar un uso individualizado del fármaco.

El trabajo de Karkouti⁸¹, acompañado de opinión de expertos, tuvo como objetivo principal establecer indicaciones de uso del rFVIIa como agente profiláctico, como agente terapéutico y como agente de rescate en situaciones de sangrado no controlado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Realizó una revisión de la literatura algo limitada, únicamente utilizó una única base referencial (MEDLINE) y estableció conclusiones en base a los resultados de 2 ECC, 4 casos y controles y 13 series de casos. No realizó descripción de la constitución del panel de expertos, ni del número de miembros, ni del número de rondas realizadas para la toma de decisiones. Los expertos establecieron sus conclusiones por consenso. La utilización del rFVIIa como tratamiento profiláctico para controlar un sangrado excesivo fue analizado en dos posibles escenarios uno de forma generalizada en todos los pacientes y otro únicamente en pacientes con alto riesgo de sufrir un sangrado severo. La utilización del rFVIIa como tratamiento cardíaca se analizó en un único escenario y la utilización del rFVIIa como tratamiento de rescate en un único escenario en el cual el paciente continuaba sangrando a pesar de recibir otros tratamientos hemostático. Los expertos concluyeron que no existió suficiente evidencia científica para apoyar la administración del rFVIIa en este tipo de sangrado. Éticamente su administración podría aconsejarse con un grado de evidencia 2C (recomendación basada en series de casos y por tanto de baja calidad científica) en situaciones donde otros tratamientos hubieran fracasado.

Sangrado secundario a cirugía mayor y problemas traumatológicos

El tratamiento de este sangrado fue el objetivo de análisis de una RS⁶⁷ y un ECC⁸⁸.

Squizzato⁶⁷ incluyó 1 ECC que estudió la respuesta a tres dosis diferentes de rFVIIa en sangrado producido por contusiones o heridas penetrantes. Su conclusión fue que la administración de rFVIIa permitió reducir las necesidades transfusionales de este tipo de pacientes y por tanto una reducción del número de los hemoderivados transfundidos, este hecho se hizo más evidente cuanto mayores fueron las necesidades transfusionales (superiores a las 20 unidades de concentrados de hematíes). Esta respuesta se dio en pacientes que presentaron un sangrado secundario a una contusión pero no se hizo manifiesta si era por una herida penetrante.

Rizoli⁸⁸ realizó un trabajo con 277 pacientes que habían sufrido un traumatismo inciso o penetrante y en los que existió una coagulopatía asociada. Estudió el efecto de la administración de rFVIIa a dosis altas y después de la trasfusión de hemoderivados, así como, la corrección de otros parámetros biológicos como la hipotermia y la acidosis. El autor obtuvo una clara disminución del número de hemoderivados en el grupo de pacientes que recibieron rFVIIa en comparación con los pacientes del grupo control (concentrados de hematíes $p < 0,001$, plasma fresco congelado 1.400 ml frente a 66ml $p < 0,01$ y plaquetas 300 frente a 100 unidades $p = 0,001$). Cuando el rFVIIa se administró de forma muy precoz, los pacientes sufrieron un mayor porcentaje complicaciones como insuficiencia respiratoria aguda y fallo multiorgánico, estos efectos adversos fueron menores a las a las 48 posteriores a la cirugía en el grupo intervención que en el grupo control.

Sangrado de origen ginecológico

Se recuperó 1 revisión sistemática⁸² cuyo objetivo de estudio fue el uso del factor rFVIIa en hemorragia severa postparto. Su calidad metodológica fue buena aunque sus conclusiones se fundamentaron en 31 estudios, todos ellos series de casos que oscilaron entre 1 y 26 mujeres. En total se analizaron 118 episodios hemorrágicos, 46 (42,6%) fueron vaginales y 62 (57,4%) se produjeron en el curso de una cesárea. Las etiologías fueron: atonía uterina (28%), lesiones uterinas o vaginales (18,6%), anormalidades placentarias (4,1%), retención placentaria (4,2%), y sangrado uterino (2,5%). En 23 ocasiones el sangrado se complicó con la asociación de una coagulopatía de consumo (19,5%). Todos los sangrados fueron tratados inicialmente con hemoderivados (concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas). La gran mayoría de las pacientes recibieron el rFVIIa como tratamiento adicional al tratamiento farmacológico y quirúrgico. La

dosis administrada fue variable (10-170 µg/kg) con una dosis media de 71,6 µg/kg. No se describieron efectos adversos trombóticos. Los autores afirmaron que cuando se administró el rFVIIa previo a la histerectomía se consiguió evitar esta cirugía radical y preservar la capacidad reproductiva de la mujer aunque no aportaron cifras ni porcentajes sobre esta afirmación.

Sangrado secundario a otras etiologías

El Dengue es una infección viral transmitida por los mosquitos y su situación clínica más severa se caracteriza por una hemorragia causada por trombocitopenia, vasculopatía y coagulopatía moderada causantes de un sangrado que puede llegar a comprometer la vida del paciente. Este tipo de sangrado se abordó en el trabajo de Squizzato⁶⁷ con 1 pequeño ECC realizado en niños. Se observó un cese del sangrado en un 75% en el grupo intervención frente al 44% del grupo placebo y un descenso del sangrado del 18,7% en el grupo intervención frente al 11,2 % del grupo placebo. No hubo respuesta al tratamiento en el 6,3% de pacientes en el grupo intervención frente al 44,4 % del grupo placebo. Después de dos horas del sangrado no se precisaron transfusión de plaquetas. El control del sangrado y la transfusión de hemoderivados seguimiento a las 6, 12 y 24 horas de iniciado el sangrado fue similar entre los dos grupos.

La eficacia del rFVIIa en el control del sangrado secundario a anticoagulantes orales fue abordada por Levi⁶⁹ quien concluyó, fundamentándose en series de casos, que el fármaco podía revertir el efecto de los anticoagulantes orales en un menor tiempo que los complejos protrombóticos y en relación directa a la dosis administrada, que su principal indicación eran pacientes con una hemorragia intracerebral y que la administración de rFVIIa podía plantearse como antídoto de fármacos anticoagulantes.

Pacientes en situación de “*Last Dich*”

Se define así la situación de pacientes con un sangrado que compromete su vida y en los que no se consigue un control del sangrado a pesar de haber utilizado las medidas terapéuticas necesarias (reemplazamiento con derivados sanguíneos, tratamientos médicos y quirúrgicos).

Dado que es una situación clínica con unas características muy determinadas y en la que existe un compromiso vital del paciente la existencia, y por tanto, la recuperación de ensayos clínicos controlados o estudio con grupo control podía ser improbable se decidió incluir todos aquellos estudios que la analizaran.

Recuperamos cuatro artículos⁹⁰⁻⁹³, todos ellos series de casos retrospectivos, con inclusión de pacientes que osciló entre 5 y 701 pacientes. Ninguno de ellos

describió grupo control, las variables analizadas fueron heterogéneas y por lo tanto debemos considerarlos como artículos de baja calidad metodológica.

Clark⁹⁰ estudió el efecto de la administración de rFVIIa (90 mg/Kg) en una serie de 50 pacientes con hemorragia masiva no controlada (definida como sangrado en el que se han administrado más de diez concentrados de hematíes en un periodo de 24 horas y tratamiento farmacológico convencional). La hemorragia fue producida por diferentes causas, la mayoría en el seno de una cirugía (aneurisma aórtico abdominal, gastrointestinal, cirugía cardio-torácica, reparación de disección de aneurismas, emergencias obstétricas). Todos los pacientes desarrollaron coagulopatía de consumo en diferente grado de severidad y fue el mayor determinante de las necesidades de los hemoderivados de los pacientes. La mortalidad fue alta, un 20% de pacientes fallecieron en las primeras veinticuatro horas y un 34% en los primeros siete días. La mortalidad se relacionó con la severidad de la coagulopatía de consumo desarrollada por los enfermos ($p = 0,02$). Únicamente recibieron rFVIIa 10 pacientes, ocho una única dosis y dos pacientes recibieron dos dosis. Estos pacientes, a su vez, fueron los pacientes que más productos sanguíneos necesitaron, fundamentalmente plasma fresco congelado. Del grupo de pacientes que fallecieron, el éxitus se produjo en las primeras 24 horas en un 40% de las ocasiones y en un 70% en los primeros siete días.

Bowles⁹¹ en su estudio analizó los resultados de 18 pacientes (17 pacientes sometidos a cirugía de diferentes características y un paciente por patología médica) con sangrado masivo que no respondieron a las medidas habituales de tratamiento. Analizó la edad, el recuento plaquetario, tiempos de coagulación, unidades de hemoderivados administrados antes y después de la administración del rFVIIa. El único parámetro que mostró relación con la supervivencia de los enfermos fue el índice SOFA*. (La puntuación media de los 6 pacientes que sobrevivieron fue de 8 (5-12) frente a 12 (7-14) en los que fallecieron ($p = 0,003$). También la existencia del fallo de un órgano en el momento de la administración de rFVIIa fue determinante en la evolución del enfermo. Los pacientes que murieron presentaron este hallazgo en el 92% de las situaciones ($p = 0,004$) y el único que no presentó fallo orgánico desarrollo una púrpura trombopénica trombopática que no respondió a la plasmaféresis. Todos los pacientes experimentaron mejoría en los parámetros analíticos de la coagulación determinados antes y después de la administración del rFVIIa ($p < 0,001$). La utilización media de hemoderivados en estos paciente fue más baja después del uso de rFVIIa ($p = 0,003$) en los pacientes que sobrevivieron pero no en el grupo de pacientes que murieron ($p = 0,94$). Estos enfermos recibieron una única dosis de rFVIIa de 90 mg/Kg. Se consideró una segunda dosis si después de tres horas persistía el sangrado. Esta

* SOFA score: Fallo orgánico secuencial: Respiratorio (presión parcial de O₂ en sangre arterial), Cardiovascular (Hipotensión), Hepático (bilirrubina), Coagulación (recuento plaquetario), Renal (Creatinina y diuresis), Neurológico (escala de Glasgow).

segunda dosis fue administrada en 15 pacientes y solo uno de ellos estuvo en el grupo de supervivientes ($p=0,04$). Cuatro pacientes (22%) sufrieron efectos trombóticos secundarios.

El estudio de Biss⁹² describió los resultados en términos de eficacia del rFVIIa, en una serie de 36 pacientes con sangrado crítico secundario a cirugía, traumatismo o etiología obstétrica. Administró una primera dosis de 90 mg/Kg y una segunda dosis tres horas después si no se producía un control del sangrado. Describió los resultados de las determinaciones biológicas y de los parámetros de la coagulación antes y después de la administración del producto, así como, la influencia de la comorbilidad asociada. La medición del control de la hemorragia fue una valoración subjetiva del anestesista sobre los cambios en la intensidad del sangrado. De los 29 pacientes que recibieron rFVIIa el 67% presentó coagulopatía de consumo, el 36% fallo renal, el 14% hipotermia, el 17% sepsis y el 14% acidosis. El autor describió una reducción del sangrado en 26 pacientes (72%). En los diez pacientes que recibieron más de dos dosis no se obtuvo respuesta. Los parámetros biológicos de la coagulación mejoraron en los 32 pacientes fundamentalmente el tiempo de tromboplastina parcial activada, el tiempo de protrombina ($p<0,001$) y el fibrinógeno ($p=0,003$) incluso, en el grupo de enfermos en los que no se evidenció respuesta clínica. Se describió una reducción del empleo de concentrados de hemáties, plasma fresco congelado, ($p<0,001$) y también de un descenso en la utilización de crioprecipitados y plaquetas aunque sin significación estadística ($p=0,169$). Fallecieron el 53% de los enfermos (68% de muerte por fallo multiorgánico y 42% por fallo de control hemorrágico), ninguno murió por causa trombótica. Un 47 % de los pacientes sobrevivieron y fueron dados de alta hospitalaria. Así mismo, el autor realizó una comparación entre el grupo de pacientes supervivientes y fallecidos. La edad, la coagulopatía de consumo, el fallo renal en el momento de la administración, la hipotermia y el número de unidades de concentrados de hemáties fueron factores determinantes en el control del sangrado y en la supervivencia.

El estudio más extenso fue el realizado por McLaren⁹³, es un trabajo multicéntrico (21 centros de los EEUU) en el que se analizaron los efectos de la administración del rFVIIa en 701 pacientes con una situación clínica desesperada. Consideró todas las variables clínicas y la comorbilidad de los enfermos, los parámetros biológicos de la coagulación antes y después de la administración del producto, cantidad de hemoderivados administrados, efectos adversos relacionados con la administración del rFVIIa. De los veintiún centros participantes únicamente ocho disponían de protocolos de uso del rFVIIa. El 92 % de los pacientes (645) que recibieron este tratamiento fueron pacientes con sangrado quirúrgico (37,2), gastrointestinal (30,6%), intracraneal (13,3%) y pulmonar (10,2%) con una edad media de $46,3 \pm 22$ años y con predominio en pacientes de sexo masculino (58,4%). El rFVIIa fue empleado bien como prevención de una coagulopatía (106 pacientes (89,1%)) bien como tratamiento de una coagulopatía instaurada

(100 pacientes (84%)). El 75% de los pacientes recibieron una única dosis ajustada a su peso. Los servicios que más prescribieron este producto fueron las unidades de cuidados intensivos, los equipos de trasplante, los servicios de onco hematología, cirugía cardiovascular y traumatológica. En el grupo de pacientes en los que se administró el rFVIIa como profilaxis se describió una mortalidad del 14,3% y en el grupo en el que se administró como tratamiento se objetivó una detención del sangrado en el 52,3% pero con un 26,2% de resangrado a las 48 horas de su administración. En el análisis multivariable la detención del sangrado estuvo relacionada con el total de unidades de hemoderivados administrados ($p = 0,009$), el lugar y tipo de sangrado siendo la evolución más favorable en las hemorragias de origen quirúrgico y en las intracraneales ($p < 0,0001$) y la ausencia de acidosis ($p = 0,0002$). El pH arterial fue el único factor independiente y con valor predictivo negativo (OR 0,207 IC 95% 0,084-0,507). Un 9,8% de los pacientes sufrieron efectos adversos posiblemente relacionados con la administración de rFVIIa pero ninguno de ellos mortales.

Resultado de la encuesta

La encuesta fue adecuadamente cumplimentada por todos los expertos que respondieron al 100% de los escenarios planteados. Ver Anexo 7^b.

En el apartado denominado sangrado quirúrgico los expertos coincidieron en clasificar en el 59,4% (19 escenarios) de las indicaciones el uso del rFVIIa como inadecuado y el 40,6% (13 escenarios) como indicación dudosa del rFVIIa. Ninguna indicación obtuvo una mediana por encima de 7, por lo tanto, en ningún caso se estimó adecuado utilizar el rFVIIa como medida terapéutica en el sangrado de origen quirúrgico

En apartado de sangrado no quirúrgico las respuestas de los expertos se manifestaron de la siguiente forma:

- En la hemorragia cerebral aguda, el 12,5% (1 escenario) la indicación de rFVIIa se consideró como inadecuada y un 87,5% (7 escenarios) como dudosas. Ninguna indicación se clasificó como adecuada.
- En la hemorragia digestiva por una patología hepática, el 56,3% (9 escenarios) de las indicaciones se clasificaron como inadecuadas y un 37,5% (6 escenarios) como dudosas. Tan sólo 1 indicación (6,3%) obtuvo la clasificación de adecuada, esto sucedió cuando no había antecedentes trombóticos, pero sí había coagulopatía, se había administrado tratamiento hemostático y se había realizado transfusión de hemoderivados.

^b Este Anexo se encuentra en el CD que acompaña a este libro.

- En los sangrados por otras etiologías:
 - En la hemorragia postparto, se consideró como inadecuado el uso del rFVIIa en el 56,3% (9 escenarios) de las indicaciones y en el 37,5% (6 escenarios) como indicación dudosa. La indicación correspondiente a existencia de antecedentes trombóticos, con coagulopatía, con otro tratamiento hemostático y con transfusión la administración de rFVIIa se considero como adecuada (6,3%) (1 escenario).
 - En el sangrado secundario a fármacos anticoagulantes el 66,7% (8 escenarios) de las indicaciones los expertos consideraron la administración de rFVIIa como inadecuada y el 33,3% (4 escenarios) como administración dudosa. Ninguna indicación en este apartado se clasificó como adecuada.
 - En los sangrados secundarios a coagulopatía de consumo por cualquier etiología, los expertos consideraron como inadecuados el 64,3% de las indicaciones planteadas (18 escenarios), 32,1% (9 escenarios) como administración dudosa y el 3,6% (1 escenario) como administración adecuada del rFVIIa (un paciente sin antecedentes trombóticos, con coagulopatía, con tratamiento etiológico de su patología de base, sin otro tratamiento hemostático y con transfusión).

Discusión

Los ECC recuperados y los tratados en las diferentes RS concluyen que el rFVIIa no debería utilizarse de forma rutinaria como agente hemostático, muestran su ineficacia como agente profiláctico del sangrado y su limitada eficacia en la mayoría de las situaciones con clínica hemorrágica severa.

En el pasado reciente, el potencial efecto beneficioso del rFVIIa ha sido sobrestimado como agente hemostático en pacientes no hemofílicos, por ello, su uso se ha incrementado a pesar de que los conocimientos sobre la eficacia de este fármaco han estado basados sobre estudios con una bajo nivel de evidencia científica, fundamentalmente casos únicos o series de casos cortas.

La prescripción del rFVIIa en pacientes no hemofílicos se realiza fuera de las indicaciones establecidas en su ficha técnica (bien como agente profiláctico, bien como agente terapéutico de hemorragias de difícil control). La primera gran dificultad técnica en la evaluación de la eficacia y utilidad del producto es la existencia de un potencial número de escenarios (todos los posibles sangrados por cualquier etiología) con diferentes poblaciones, así como, dificultades en la priorización de su utilización. Otra importante limitación son las variables resultado empleadas (las necesidades transfusionales, las pérdidas sanguíneas) en algunas ocasiones fáciles de calcular como en la cirugía electiva pero no en sangrados agudos influyendo, por lo tanto, de forma diferente en la morbimortalidad del paciente según el origen del sangrado.

La ausencia de una clara evidencia científica, ha hecho que los clínicos y hospitales hayan establecido protocolos locales para conseguir un control de uso que ha podido contribuir a la variabilidad en su utilización. Otras dificultades asociadas son el alto coste económico del producto que determina una diferente disponibilidad según los centros y las posibles implicaciones éticas de su administración en determinadas situaciones clínicas.

Estas dificultades podrían dar explicación, al menos en parte, a la existencia de trabajos de una calidad metodológica media-baja y con importantes sesgos tanto de selección como de publicación que han sobrevalorado la eficacia del rFVIIa.

La prescripción ideal del rFVIIa debería basarse en la mejor evidencia científica que establezca claramente los riesgos y los beneficios y su coste. Por este motivo, en esta revisión sistemática se han considerado las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos controlados realizando la valoración de su calidad metodológica y la validez de sus conclusiones.

Las situaciones clínicas sobre las que existe evidencia basada en ECC son el sangrado en cirugía electiva de diferentes etiologías (prostatectomía radical, hepatectomía parcial, trasplante hepático, cirugía cardiaca con bypass cardiopul-

monar) y en algunos sangrados no quirúrgicos (hemorragia cerebral aguda y hemorragia digestiva alta en pacientes con cirrosis).

El **sangrado secundario a cirugía** por diferentes etiologías bien como complicación o como característica de la propia intervención ha sido el más frecuentemente abordado en los trabajos incluidos en esta revisión. La eficacia del rFVIIa se estudió bien como agente profiláctico del sangrado en cirugías asociadas a grandes pérdidas de volumen sanguíneo, bien como agente terapéutico.

Los autores de algunas de la RS^{67,73-75,80,81} coincidieron en describir un efecto marginal como del rFVIIa como tratamiento profiláctico del sangrado asociado a cirugía mayor en general, conclusión a la que también llegan autores⁷⁹⁻⁸¹ que abordaron un tipo concreto de cirugía, la cardiológica. Los trabajos recopilados en estas RS, eran, como hemos comentado, de baja evidencia científica por las características de los estudios, sin embargo la concordancia en esta conclusión debe ser tenida muy en consideración. No obstante, pacientes con un alto riesgo de hemorragia y altas necesidades transfusionales podrían verse beneficiados del producto al conseguir reducir el número de hemoderivados transfundidos y por lo tanto de las reacciones adversas derivadas de la transfusión^{67,73-75,80,81}

El único ECC que tuvo como objetivo principal de estudio determinar la eficacia del rFVIIa administrado de forma profiláctica fue el de Friederich⁸³. Analizó una población muy concreta, sangrado en la prostatectomía retropúbica transabdominal, situación clínica asociada a importantes pérdidas sanguíneas relacionadas con la cirugía, consiguiendo con la administración del producto reducir las pérdidas sanguíneas y las necesidades transfusionales. No obstante únicamente podríamos señalar como posible limitación del estudio que su población de análisis fue pequeña (24 pacientes) y que los pacientes partieron de una situación hemostática normal.

Cuando se estudia el rFVIIa como **agente terapéutico en los pacientes quirúrgicos** el principal problema radica en la diversidad de las poblaciones en los grupos de ECC, de los problemas clínicos y de la cantidad y momento de administrar el fármaco. Es difícil comparar resultados cuando algunos trabajos evalúan programas de dosis única o la administración de diferentes cantidades en los diferentes brazos de la intervención. Por ello, es importante aclarar cual es la dosis-respuesta óptima para el efecto clínico ya sea mediante la cantidad de dosis individuales o mediante el número de dosis. Otras variables potencialmente importantes con respecto a la intervención incluirían la comprensión del mecanismo de acción que incluye la dependencia de las plaquetas o a influencia del rFVIIa cuando también se han administrado concomitantemente maniobras quirúrgicas y otros fármacos hemostáticos. Se evidencia un pobre pronóstico de los pacientes en los que no se controla el sangrado y la mayor supervivencia en los que se consigue el cese o reducción de la hemorragia. No obstante, es difícil determinar y cuantificar si es por fracaso del rFVIIa o por la situación clínica del enfermo⁸⁰.

Aspectos relacionados con la calidad metodológica de las RS incluidas son el estar basadas sobre estudios no exentos de sesgos, fundamentalmente de selección y sesgos de publicación, en general son estudios pequeños en los que no se describen resultados negativos.

Si analizamos los resultados en situaciones que podríamos agrupar como **no quirúrgicas** podemos aplicar casi los mismos comentarios pero con matices según el lugar en el que se produce el sangrado y la causa que lo origina.

La **hemorragia intracerebral aguda** es la situación clínica donde las conclusiones se alcanzan con estudios de una mayor validez metodológica^{76,86,89}. La administración del rFVIIa parecía conseguir alentadores resultados en la evolución del sangrado si se administraba en las primeras cuatro horas de sufrir el episodio hemorrágico, si bien los resultados sobre mortalidad y dependencia no fueron del todo favorables.

La calidad de la RS sistemática⁷⁶ es buena pero se basó en ECC de calidad variable, los métodos de asignación al azar y de ocultamiento no siempre fueron claros, no se proporcionaron datos acerca de la compleción del seguimiento para los resultados clínicos, y los resultados globales de la revisión pueden subestimar la frecuencia de eventos adversos en adultos con antecedentes tromboembólicos o venooclusivos. Podrían estar sesgados por los desajustes de las cointervenciones como la suspensión de la ayuda y la indicación de no reanimar.

A conclusiones similares llegó Diringer⁸⁶ si bien su ECC se basó en resultados de un ensayo previo repitiendo algunos problemas tanto de validez interna como externa. Al considerar únicamente pacientes jóvenes, la administración precoz del producto y la exigencia de no haber padecido trombosis previa limitaron el espectro posible de pacientes y su inferencia a una población más amplia. Por otra parte, variables importantes como la edad, el sexo, la subjetividad de las escalas de calidad de vida, la existencia de secuelas neurológicas, los posibles tratamientos rehabilitadores empleados y el soporte familiar y social no han sido empleadas como variables de ajuste. Afirmar que la utilización de un producto farmacológico es el responsable de la calidad de vida de un enfermo con secuelas neurológicas parece extremadamente arriesgado.

Los esperanzadores resultados descritos, se ven modificados con los recientemente publicados y con posterioridad al cierre de nuestra RS por Mayer⁸⁹. El rFVIIa se comportó como agente hemostático reduciendo el tamaño del hematoma pero no se consiguieron efectos beneficiosos sobre la estabilidad o supervivencia de los pacientes. Posibles explicaciones a esta discrepancia puedan estar en la randomización, la inclusión de pacientes de edad avanzada, un incremento de la mortalidad por otras causas, la existencia de un mayor número de hemorragias intraventriculares (por su localización anatómica se asocian a una mayor mortalidad) y un incremento de las trombosis arteriales relacionadas con el aumento de Troponina I que produce la administración de rFVIIa. Así, el uso del rFVIIa quedaría restringido a pacientes de alto riesgo y con un menor tiempo de

periodo ventana o en los que se demuestre extravasación con pruebas radiológicas de contraste.

Los resultados sobre los efectos del rFVIIa en **traumatismos agudos**, son bastante homogéneos. Sugieren su utilidad en traumatismos penetrantes agudos en los cuales se consigue reducir la intensidad del sangrado y con ello las necesidades transfusionales del enfermo^{67,68}. Esto podría tener cierto efecto beneficioso en la reducción de la mortalidad que en este tipo de traumatismos es alta.

La coagulopatía sin duda es una de las complicaciones biológicas más frecuentes de los pacientes que sufren un traumatismo y que comprometen la vida del paciente. Su etiología es multifactorial y por lo tanto su tratamiento también debe de intentar resolver todos los frentes. Generalmente son pacientes con importantes requerimientos transfusionales por la naturaleza del traumatismo y por la propia coagulopatía, todo lo cual condiciona una politransfusión. Rizzoli⁸⁸ afirmó que es necesario corregir, en lo posible, las alteraciones biológicas para que el rFVIIa tenga el efecto adecuado, elegir el momento idóneo para que la coagulopatía no sea irreversible. Es por tanto, una decisión individualizada y difícil de protocolizar. Por otra parte, el shock hemorrágico consecuencia de una pérdida sanguínea masiva, contribuye a la exacerbación de una coagulopatía de consumo, a la hipotermia y a numerosas alteraciones metabólicas. La transfusión de hemoderivados en grandes volúmenes puede, a su vez, incrementar la coagulopatía y la hipotermia. La administración de rFVIIa en el momento adecuado puede romper este círculo vicioso potencialmente previniendo las complicaciones resultantes de la transfusión masiva.

Establecer cual es papel real del rFVIIa y el de las demás medidas terapéuticas en el control de este tipo de sangrado es complicado, no se estudian como variables de ajuste. Por otra parte realizar ajustes por factores de confusión es complejo de hacer por la gran variabilidad que existen tanto en la definición de coagulopatía como en su tratamiento.

Los resultados expuestos en el tratamiento del **sangrado digestivo con o sin patología hepática** se apoyan sobre dos ECC^{84,85} y una RC⁷⁵ que incluyó solo un único estudio controlado. Las características de los pacientes fueron muy diferentes y por lo tanto difíciles de comparar. Por otra parte, el ECC de la RS fue financiado por la casa comercial, no obstante el resultado que se da es desfavorable o al menos no encuentra diferencias entre la administración de rFVIIa y el placebo. Los resultados que aportan sobre mortalidad asociada a sangrado digestivo deben de ser considerados con cautela, el tamaño muestral pequeño resta poder estadístico del resultado. Los eventos hemorrágicos descritos se deben a alteraciones hemodinámicas secundarias a la hipertensión portal y no a trastornos de la coagulación y tal vez por eso el rFVIIa no se ha mostrado eficaz y solo pacientes con enfermedad más grave del hígado pueden beneficiarse, al menos en parte, de la administración de rFVIIa.

Boch⁸⁴ aportó conclusiones diferentes en cuanto al tratamiento del sangrado por varices esofágicas en pacientes cirróticos. Observó un efecto beneficioso sobre todo si el paciente padecía un estado avanzado de su cirrosis (Child-Pugh clase B y C) y si se le administraban dosis altas de rFVIIa (600 µg/Kg). El no encontrar efectos beneficiosos en el sangrado activo en las primeras 24 horas posiblemente estuvo determinado por la diferente situación clínica de los pacientes y el diferente estadio de la cirrosis más que con el sangrado por las varices esofágicas. También influyeron sin duda, la diferente adherencia al protocolo de los centros participantes en el ECC, la diferente distribución de los indicadores pronósticos entre los centros y los diferentes criterios a la hora de administrar otros tratamientos vasoactivos. Es decir, existió un indeseable sesgo de selección entre los centros participantes. Llama la atención la reducción en la mortalidad a los 42 días en los pacientes que recibieron dosis altas de rFVIIa después de ajustar por diferentes factores de confusión. Esto pudo estar relacionado con la estabilidad del coagulo conseguido con el fármaco disminuyendo con ello los resangrados en el periodo conflictivo comprendido entre el día 5 y el 42. Es difícil de determinar el papel importante de los demás fármacos vasoactivos administrados el tratamiento endoscópico. No hay aparente explicación para que este hecho no se observe con las otras dosis de rFVIIa administradas si el mecanismo de acción es similar

Pugliese⁸⁴ no demostró una clara eficacia en la administración del rFVIIa en pacientes sometidos a trasplante hepático en un único ECC donde la calidad metodológica no es alta pero hay que tener en consideración que el rFVIIa no es solo un agente hemostático sino también tiene otros efectos farmacológicos. Dado que parece influir en el consumo de hemoderivados, tal vez, sean necesarios más estudios controlados donde se analicen estos parámetros en un mayor número de pacientes y donde se puedan realizar estudios económicos.

Los pacientes con **patología hematológica** son subsidiarios de sufrir episodios hemorrágicos, en ocasiones de difícil control. La patogenia es multifactorial e intervienen la propia enfermedad, los tratamientos administrados y las complicaciones sufridas en su curso evolutivo.

Para Franchini^{82,83} en estos pacientes el rFVIIa se muestra como un potencial agente hemostático beneficioso, no obstante, se fundamenta en trabajos que por sus características (series de casos en su gran mayoría) no permiten establecer conclusiones sólidas, son trabajos con un importante sesgo de publicación, dado que son los casos favorables los que son remitidos para su publicación. La heterogeneidad de los pacientes considerados ha podido contribuir a la inexistencia de un efecto concluyente lo cual hace imprescindible estudios encaminados a identificar a los pacientes que por sus características puedan beneficiarse más de este producto, por el momento su utilidad debe ser individualizada para cada situación.

Una especial atención merecen los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea en los que se produce un sangrado severo, sobre todo si es de origen digestivo, cerebral o por una cistitis hemorrágica. Son sangrados que se acompañan de una alta mortalidad y al mismo tiempo estos pacientes, por sus características clínicas también son más proclives a experimentar eventos tromboticos. La existencia de una posible relación entre respuesta a la administración del rFVIIa y la fase de la enfermedad (responden mejor los pacientes con enfermedad menos evolucionada) está por esclarecer.

Otros problemas que consideramos como de origen hematológico fueron el sangrado asociado a coagulación intravascular diseminada (CID) y la hemorragia secundaria a tratamientos anticoagulantes. La CID suele ser de difícil control si no se elimina la causa que origina el sangrado. El rFVIIa a pesar de su mecanismo de acción, caracterizado por una activación sistémica de la coagulación puede ser un agente hemostático a emplear⁸³. No obstante, la eficacia del producto puede estar sobrestimada al ser conclusiones obtenidas de casos únicos o series de pacientes muy cortas. Una importante consideración es el momento en el que el rFVIIa debe de ser administrado, cuanto más precoz sea más efectivo será, si bien, no puede plantearse como un sustituto ni del tratamiento médico ni del tratamiento invasivo (embolización, cirugía, etc) cuestiones que también plantea Rizoli⁸⁸ en el tratamiento del sangrado por trauma agudo asociado a coagulopatía. Determinar cual es el papel del rFVIIa en el contexto de un tratamiento múltiple es difícil de establecer.

La evidencia de la eficacia del rFVIIa como tratamiento del sangrado secundario a un tratamiento anticoagulante es poca y también basada en estudios no controlados⁶⁹, por ello parece razonable dejarla como recurso para cuando no existe antídoto, para situaciones de mal control del sangrado y/o compromiso vital del enfermo (afectación del SNC por ejemplo).

El **sangrado post parto** es una importante causa de morbilidad en las mujeres. El manejo de esta situación es muy complejo y en la mayoría de las ocasiones multidisciplinar, debe incluir medidas que mejoren el tono uterino, el reemplazamiento del volumen perdido, hemoderivados, factores de la coagulación y cirugía. El objetivo final debe de ser controlar el sangrado e intentar preservar la capacidad reproductiva de la mujer intentando evitar la histerectomía como última medida.

La revisión sistemática de Franchini⁸² aborda este tipo de sangrado como tema principal de estudio, no obstante a pesar de tener un adecuado desarrollo metodológico está sustentada sobre estudios (series de casos) no adecuados para llegar a aseveraciones firmes. No pueden establecerse recomendaciones definitivas dado la inexistencia de estudios controlados. También se ha producido un importante sesgo de publicación, lo habitual es que se divulguen los trabajos en donde los resultados han sido favorables, no así los que no han conseguido el efecto deseado. No obstante, el trabajo plantea el uso del rFVIIa como un recurso

más en el control del sangrado mostrando su mayor eficacia si las situaciones y parámetros biológicos están dentro de unos límites en los que el control es posible, y así poder evitar el tratamiento extremo que sería la histerectomía aunque el artículo no aportan cifras del número de histerectomías evitadas. Los autores tampoco llegan a conclusiones en cuanto a las dosis más adecuadas ni al número de administraciones necesarias si bien la describen como segura dado que no tuvieron efectos trombóticos adversos a pesar de haberlo dado en situaciones de coagulopatía de consumo.

Recuperar trabajos que abordaran a pacientes en situación desesperada o “**Last Dich**” con resultados homogéneos se presuponia difícil dado que es una situación clínica límite en la que se han utilizado todos los recursos disponibles para el control del sangrado y el empleo de rFVIIa se produce cuando el clínico no dispone de más alternativas. Problemas éticos justifican la inexistencia de ECC para este tipo de pacientes. La recuperación únicamente se series de casos cortas así como la heterogeneidad y variabilidad en los pacientes incluidos, en el momento y dosis de administración del producto y en los resultados descritos podrían explicarse. La administración del rFVIIa permite mejorar en los parámetros de la coagulación pero no siempre este control de los parámetros biológicos coincide con la reducción de la hemorragia. El sangrado está en estrecha relación con la comorbilidad del paciente, la existencia de coagulopatía de consumo, la acidosis metabólica, la hipotermia y la cantidad de hemoderivados administrados. Por lo tanto, la utilidad de la administración del rFVIIa también está en relación con el momento de la administración, no parece aconsejable dejarlo para situaciones clínicas muy evolucionadas y fuera de control terapéutico⁹⁰⁻⁹³.

Un aspecto a destacar en todos los artículos incluidos en esta RS es la variabilidad en la dosis que los paciente se necesitan en cada situación clínica que osciló desde 20 a 200 µg/kg así como el número de veces que debe repetirse si no se consigue control o reducción del sangrado La cinética, aclaramiento y eliminación del producto en pacientes no hemofílicos es menos conocida que en paciente hemofílicos y por lo tanto la dosis óptima en pacientes está por determinar.

Un informe reciente basado en la vigilancia pasiva de los informes que describen eventos tromboembólicos para el Food and Drug Admisnitation Adverse Reporting System indicó que muchos eventos posteriores al uso de rFVIIa ocurrieron después de indicaciones no autorizadas y a menudo provocaron morbilidad grave y mortalidad^{66,94}. La seguridad del rFVIIa en general es descrita en todos los estudios y coinciden la descripción de pocos de eventos trombóticos venosos. Este efecto adverso es difícil de monitorizar en la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios, dado que, por sus características clínicas (cirugía, transfusión de agentes hemostáticos, encajamiento, etc) son pacientes de alto riesgo trombótico y la inexistencia de ajuste por otros factores de riesgo trombótico hace difícil determinar el peso real del rFVIIa en la etiología de este efecto

adverso. También puede existir una subestimación, en muchos de los estudios, la existencia previa de trombosis o enfermedad venooclusiva fue un criterio de exclusión. Ambas circunstancias explicarían en la práctica hospitalaria actual que los riesgos puedan ser mayores en los pacientes que reciben rFVIIa no autorizado ya que el fármaco puede ser prescrito en pacientes más ancianos y con más riesgo. No obstante, estos argumentos no son aplicables en el caso del incremento de las trombosis arteriales ni en los estudios donde los participantes son sanos y sin clínica hemorrágica^{66,95}. La administración concomitantemente de otros activadores de la protrombina, hecho que únicamente Heyman⁷⁴ describió, también podría explicar, al menos en parte un mayor número de eventos trombóticos.

Por otra parte, las situaciones descritas en los estudios suele existir compromiso vital del enfermo, siendo necesario individualizar las decisiones en función de los riesgos y los beneficios que puedan suponer la administración del rFVIIa.

Conclusiones

- El rFVIIa es un agente hemostático sobre el que no existe evidencia relevante para afirmar que su uso generalizado aporte beneficios en el control del sangrado severo en paciente no hemofílicos, debe de ser empleado de forma individualizada.
- La administración de rFVIIa para que sea efectiva precisa que algunos parámetros biológicos estén dentro del rango de la normalidad o próximos a ella (temperatura, estado ácido-base) así como, la administración de otros fármacos hemostáticos y hemoderivados que corrijan total o parcialmente la situación de coagulopatía presente en muchas de las hemorragias severas.
- No hay evidencia científica que justifique la administración de rFVIIa como tratamiento de prevención del sangrado quirúrgico.
- No hay evidencia científica de calidad suficiente que avale la eficacia de la administración de rFVIIa como tratamiento del sangrado en pacientes sometidos a cirugía mayor en los que en ocasiones consigue reducir la intensidad del sangrado y las necesidades transfusionales.
- En el tratamiento del sangrado severo no quirúrgico tampoco se ha demostrado resultados favorables en la administración del rFVIIa. Únicamente muestra algún beneficio en pacientes con afectación hepática grave, así, en pacientes cirróticos con hemorragia por las varices esofágicas en ocasiones reduce mortalidad secundaria al resangrado siempre que se administre a dosis altas. También puede ser adecuado en el control del sangrado post parto cuando otras medidas farmacológicas han fracasado y antes de realizar una histerectomía. En la hemorragia intracraneal aguda reduce el tamaño del hematoma pero esto no se asocia con una reducción de la mortalidad.
- No hay evidencia científica de calidad suficiente sobre la eficacia de la administración de rFVIIa en las situaciones clínicas denominadas “last dich” o desesperadas.
- No existe consenso sobre la relación dosis respuesta óptima para el efecto clínico del rFVIIa. Las dosis se han establecido en base a los conocimientos sobre pacientes hemofílicos los cuales hemostáticamente

te no son pacientes comparables con los pacientes que sufren un episodio hemorrágico puntual. Son necesarios estudios farmacodinámicos que contribuyan a un mejor conocimiento de la metabolización y distribución del rFVIIa que permitan establecer la dosis más adecuada para cada tipo de sangrado. Si es efectivo a dosis más bajas también se reducirán los efectos adversos relacionados.

- No se ha descrito un incremento significativo en los eventos adversos trombóticos venosos relacionados con la administración del rFVIIa, pero sí existe un mayor número de eventos trombóticos arteriales.
- En la mayoría de los escenarios clínicos los expertos consideraron inadecuada la administración de rFVIIa. Los casos dudosos se podrían interpretar como necesidad individualizada según las características clínicas del paciente y de la opinión del facultativo que lo atienda. La administración del rFVIIa en la hemorragia cerebral debería reconsiderarse en función de los nuevos hallazgos publicados que orientan hacia resultados no favorables en cuanto a la mortalidad global de los pacientes.
- La concordancia descrita entre la opinión de los expertos y las conclusiones alcanzadas en la revisión sistemática, descartó la necesidad de realizar un panel con metodología RAND.

Recomendaciones

- La administración del rFVIIa requiere realizar previamente la identificación del origen del sangrado, administrar un tratamiento etiológico quirúrgico y/o médico, una apropiada administración de hemoderivados y de otros agentes farmacológicos con efectos hemostáticos así como la corrección de los defectos reversibles como la hipotermia y la acidosis.
- Ante el creciente uso del rFVIIa en la prevención y tratamiento de hemorragias severas y ante la falta de evidencia científica, asociado a su alto precio, parece necesario realizar protocolos de actuación, probablemente diferentes según los centros y en base a sus necesidades específicas, en los que sería aconsejable la existencia de un equipo de facultativos que asumieran según unas condiciones mínimas, la necesidad o no de administrar rFVIIa de una forma individualizada.
- En las situaciones de sangrado no controlable y en pacientes en los que se han administrado otros tratamientos con el objetivo de detener el sangrado, a pesar de no existir evidencia científica sobre la eficacia del rFVIIa, no pueden establecerse indicaciones generalizadas. Existen otros parámetros de carácter éticos difíciles de determinar cuando lo que está en juego es la vida del enfermo.
- Se plantea la necesidad de diseñar ECC con una adecuada calidad metodológica que respondan a situaciones clínicas muy concretas, en los que las variables de estudio estén perfectamente definidas y tengan un poder estadístico adecuado y que realicen una atención continuada y estrecha en la medición de los eventos adversos particularmente lo tromboembólicos.

Referencias

1. Lusher J, Ingerslev J, Roberts H. Clinical experience with recombinant factor VIIa. *Blood Coagul Fibrinolysis*.1998;9:119-28.
2. Hedner U, Ingerslev J. Clinical use of recombinant FVIIa (rFVIIa). *Transfus Sci*.1998;19:163-76.
3. Nègrer C, Lienhart A. Overall experience with Novoseven®. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11 :19-24.
4. Kessler CM. New products for managing inhibitors to coagulation factors: a focus on recombinant factor VIIa concentrate. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:408-13.
5. Midathada MV, Mehta P, Warner M. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol*. 2004; 121:124-37.
6. Hoffman M. A cell based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev*.2003;17: s1-s5.
7. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol*.1997;99:542-47.
8. Erhardtsen E. Pharmacokinetics of recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Semin Thromb Hemost*. 2000;96:385-91.
9. Seremetis S. Dose optimization of recombinant factor VIIa in the treatment of acute bleeding in haemophilia-associated inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*.2003;14(suppl 1):s29-30.
10. Schulman S. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in hemophilic patients with inhibitors: safety, monitoring and cost effectiveness. *Semin Thromb Haemost*. 2000;26:421-24.
11. Johannessen M, Nielsen G, Nordfang O. Comparison of the factor VII: C clot analysis and a modified activated factor VII analysis for monitoring factor VIIa activity in patients treated with recombinant activated factor VII (Novo Seven). *Blood Coagul Fibrinolysis*.2000;11(suppl 1) S159-64.
12. Cid AR, Lorenzo JI, Haya S. A comparison of FVII: C and FVIIa assays for the monitoring of recombinant factor VIIa treatment. *Haemophilia*. 2001; 7:39-41.
13. El Accaoui R, Isma'eel H, Khalil PB, Taher A. A review of the off-label use of recombinant activated factor VII in a developing country tertiary care center. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17:647-50.
14. Biss TT, Hanley JP. Recombinant activated factor VII (rFIIa/Novo Seven®) in intractable haemorrhage: use of a clinical scoring system to predict outcome. *Vox Sanguinis*. 2006; 90:45-52.

15. Nicolaisen EM. Long term follow-up with regard to potential immunogenicity: clinical experience with Novo Seven (recombinant factor VIIa). *Haemostasis*. 1996; 26(suppl 1):98-101.
16. Roberts HR. Recombinant factor VIIa (Novo Seven) and the safety of treatment. *Semin Hematol*. 2001; 38 (4suppl 12) 48-50.
17. European Medicines Agency (EMA). NovoSeven®. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Acceso 17 de abril de 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/novoseven/novosevenW.htm>. Última consulta abril 2007.
18. Martinowitz U, Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost*. 2005;3:640-8.
19. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma*. 2001;51:431-9.
20. Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54:1127-30.
21. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet*. 1999;354:1879.
22. Grounds M. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review. *Blood Rev*. 2003;17:s11-s21.
23. Martinowitz U, Kenet G, Lubetski A, Luboshitz J, Segal E. Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of hemorrhage associated with massive trauma. *Can J Anaesth*. 2002;49:s15-s20.
24. Rapaport SJ. Coagulation problems in liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;11(suppl1):s69-s74.
25. Kaul VV, Muñoz SJ. Coagulation of liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2000;3:433-8.
26. Hendricks HG, Meijer K, de Wolf JT. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2001;71:402-5.
27. Meijer K, Hendriks HGD, de Wolf JTM. Recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: influence on parameters of coagulation fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:169-74.
28. Jureczko L, Trzebicki J, Zawadzki A. Application of recombinant factor VII for treatment of impaired haemostasis during liver transplantation in recipients with Wilson's disease. A report of two cases. *Ann Transplant*. 2002;7:52-4.
29. Chuansumrit A, Chantarojanasir T, Isarangkura. Recombinant factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and dis-

- seminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11(suppl 1):s101-5.
30. Moscardo F, Pérez F, de la Rubia J. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol*. 2001;113:174-6.
 31. Ejlersen E, Meslsen T, Ingerslev J. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36:1081-5.
 32. Berntorp E, Stigendal L, Lethanges S. NovoSeven in warfarin treated patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11(suppl1):s113-5.
 33. Muleo G, Santoro R, Iannaccaro PG. Small doses of recombinant factor VIIa in acquired deficiencies of vitamin K dependent factors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999, 10:521-2.
 34. Veshchec I, Elran H, Slame K. Recombinant coagulation factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural hematoma. *Med Sci Monit*. 2002;8:98-100.
 35. Lisman T, Moschatsis S, Adelmeir J, Nieuwenhuis HK, De Groot PG. Recombinant factor VIIa enhances deposition of platelets with congenital or acquired alpha IIb beta 3 deficiency to endothelial cell matrix and collagen under conditions of flow via tissue factor independent thrombin generation. *Blood*. 2003;101:1864-70.
 36. Stepinska J, Banaszewski M, Konopka A. Activated recombinant factor VIIa in bleeding management after therapy with IIb/IIIa inhibitor tirofiban (letter). *Thromb Haemost*. 2002; 87:355-6.
 37. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekhoudt SM. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106:2550-4.
 38. Kessler C. Haemorrhagic complications of thrombocytopenia and oral anticoagulation: is there a role for recombinant activated factor VII? *Intensiv Care Med*. 2002;28(suppl 2): s228-34.
 39. Kositchaiwat C, Chuansumrit A. Experience with recombinant factor VIIa for the prevention of bleeding in liver biopsies and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Thromb Haemost*. 2001;86:1125-6.
 40. Chuansumrit A, Suwannuraks M, Sri-Udomporn N. Recombinant activated factor VII combined with local measures in preventing bleeding from invasive dental procedures in patients with Glanzmann thrombathenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:187-90.
 41. Patel RK, Savidge GF, Rangarajan S. Use of recombinant factor VIIa for post-operative haemorrhage in patients with Glanzmann's throm-

- boshtenia and human leucocyte antigen antibodies. *Br J Haematol.* 2001;114:245-6.
42. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet.* 1999;354:1879.
 43. Moisescu E, Ardelean L, Simón I. Recombinant factor VIIa treatment of bleeding associated with acute renal failure. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000; 11:575-77.
 44. Revesz T, Arets B, Bierings M. Recombinant factor VIIa in severe uremia bleeding. *Thromb Haemost.* 1998;80:353.
 45. Andriole GL, Smith DS, Rao G, Goodnough WJ. Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1994;152:1858-60.
 46. Gaylis FD, Friedel WE, Arms OA. Radical retropubic prostatectomy outcomes at a community hospital. *J Urol.* 1998; 159:167-71.
 47. Goh M, Kleer CG, Kielczwski P, Wojno KJ, Kim K, Oesterling JE. Autologous blood donation prior to anatomical radical retropubic prostatectomy: is it necessary? *Urology.* 1997; 49:569-73.
 48. Goad JR, Eastman JA, Fitzczewski P. Radical retropubic prostatectomy: limited benefit of autologous blood donation. *J Urol.* 1995; 54: 2103-9.
 49. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005; 352: 777-85.
 50. Arkin S, Cooper HA, Hunter JJ. Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracranial hemorrhage in patients with haemophilia A or B with inhibitors. *Haemostasis.* 1998;28:93-8.
 51. Park P, Fewel ME, Garton HJ. Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in non haemophiliac neurosurgical patients. *Neurosurgery.* 2003;53: 34-9.
 52. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gyneacol.* 2000;14:1-18.
 53. Obieszczyk S, Breborowicz G. Management recommendations for postpartum hemorrhage. *Arch Perinat Med.* 2004;10:1-4.
 54. Blatt J, Gold SH, Wiley JM. Off-label use of recombinant factor VIIa in patients following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:405-7.
 55. Pastores SM, Papadopoulos E, Voigt L. Diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: Treatment with recombinant factor VIIa. *Chest.* 2003;124:2400-3.
 56. Joshi AV, Stephens JM, Munro V. Pharmacoeconomic analysis of recombinant factor VIIa versus APCC in the treatment of minor to moderate bleeds in haemophilia patients with inhibitors. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:23-31.
 57. Parameswaran Shapiro AD, Gill JC. Dose effect and efficacy of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the treatment of haemophilia patients

- with inhibitors: analysis from the Hemophilia Research Society (HRS) Registry. *Blood*. 2002;100:22.
58. Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005;330:68.
 59. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354:1896-900.
 60. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [Acceso 14 de mayo de 2007]. Disponible en: URL:<http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11economica.pdf>
 61. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996. 17: 1-12.
 62. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING). Grading system for recommendations in evidence based clinical guidelines. Edimburgo. 2000.
 63. Guix J. Dimensionando los hechos: la encuesta (I). *Rev Calidad Asistencial*. 2004;19:402-6.
 64. Casas J, Repullo JR, Donado J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (I). *Aten Prim*. 2003; 31:527-38.
 65. Pastor L, Lacalle JR, de Villar E, Pérez I, Gómez E. Sistemática de la composición de los paneles de expertos. En: Berra de Unamuno A, Marín León I, Álvarez Gil R, editores. *Metodología de expertos. Consenso en medicina*. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996. p. 71-80.
 66. Stanworth, SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2 (2007): CD005011.
 67. Squizzato A, Ageno W. Recombinant activated factor VIIa as a general Haemostatic agent: Evidence-based efficacy and safety. *Curr Drug Safety*. 2007; 2:155-61.
 68. Lefevre F. Special report: recombinant activated factor VII for uncontrolled bleeding in non-hemophiliac patients. *Technology Evaluation Center Assessment Program*. 21.10 (2006).
 69. Levi M, Peters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005; 33:883-90.

70. Sahnder A, Goudnough LT; Ratko T, Matuszaewski KA, Chon S, Diring S. et al. Consensus Recommendations for the off label use of recombinant Human factor VIIa (Novo Seven) therapy. *P&T*.2005; 30:644-58.
71. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding. A European perspective. *Ann Fr Anesth Reanim*.2007;26:145-56.
72. Mallarkey L. New South Wales Therapeutic Advisory Group. Recombinant Factor VIIA in non haemophiliac conditions. A Position Statement of the NSW Therapeutic Advisory Group. [Acceso 17 de junio de 2007] Disponible en: <http://www.ciap.health.nsw.gov.au/nswtag/positionstatements.html>
73. Ranucci M, Isgro G, Soro gonti D, de Toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in mayor surgical procedure. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Surg*. 2008;143:296-304.
74. Heyman C, Jonas S, Spies C, Wernecke KD, Ziemer S, Janssen D, Koscielny J. Recombinant activated factor VIIa for the treatment of bleeding in mayor abdominal surgery including vascular and urological surgery: a review and meta-analysis of publised data. *Crit Care*. 2008;12:1-14.
75. Martí-Carvajal AJ; Salanti G, Martí-Carvajal PI. Factor VII activado recombinante humano para la hemorragia digestiva alta en pacientes con enfermedades hepáticas. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3.2007.
76. You H, Al-Shahi R. Farmacoterapias hemostáticas para la hemorragia intracerebral primaria aguda. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.4. 2006.
77. Franchini M, Veneri D, Lippi G. The potential role of recombinant activated FVII in the management of critical hemato-oncological bleeding: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:729-35.
78. Franchini M, Manzato F, Salvagno GL, Lippi G. Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*.2007;18:589-93.
79. Tanos M, Dunning J. Is recombinant activated factor VII useful for intractable bleeding after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006;54:493-8.
80. Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V, Knowlton L, paneser S, Johan K, Darzi A, Athanasiou T. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*.2007;83:707-14.
81. Karkouti, K, Beatti S, Crower M, Callum JI, Chun R, Fremes S. et al.

- The role of recombinant factor VIIa in on-pump cardiac surgery: proceedings of the Canadian Consensus Conference. *Can J Anaesth.* 2007;54: 573-82.
82. Franchini M, Bergamini V, Salvagno G, Montagnana M, Lippi G. A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life threatening obstetric postpartum hemorrhage. *Sem Thromb Hemost.* 2008;34:104-12.
 83. Friederich P, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth TK, et al. Effect of recombinant activated factor factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: A double blind placebo controlled randomised trial. *Lancet.*2003; 361:201-5.
 84. Pugliese F, Ruberto F, Summonti D, Perrella S, Cappannoli A, Tosi A, et al Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39: 1883-5.
 85. Bosch J, Thabut D, Albilos A, Carbonel N, Spicak J, Massard J, D'Amico G, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2008;47:1604-11.
 86. Diringer MN, Ferran JM, Broderick J, Davis S, Mayer S, Steiner T, et al. Recombinant Activated Factor VII on Health-Related Quality of Life after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovas Dis.* 2007;24:219-25.
 87. Mayer S, Brun N, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer M, et al. Efficacy and safety of recombinant activated Factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.*2008;358:2127-37.
 88. Rizoli S, Boffard K, Riou B, Warren B, Iau P, Kluger Y, Sossaint R, Tilinger M, and the Novoseven® Trauma Study Group. Recombinant activated factor VII as an adjunctive therapy for bleeding control in severe trauma patients with coagulopathy: subgroup analysis from two randomized trials *Critical Care.*2006;10:178-88.
 89. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.*2005;325:777-85.
 90. Clark AD, Gordon WC, Walker RC. Last-ditch use of recombinant factor VIIa in patients with massive haemorrhage is ineffective. *Vox Sanguinis.*2004; 86:120-4.
 91. Bowles KM, Callaghan CJ, Taylor AL, Harris RJ, Pettigrew GJ, Baglin TP, Park GR. Predicting response to recombinant factor VIIa in non-haemophilic patients with severe haemorrhage. *Br J Anaesth.*2006; 97:476-81.
 92. Biss TT, Hanley JP. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/Novoseven®) in intractable haemorrhage: use of a clinical scoring system to predict outcome. *Vox Sanguinis.* 2006.90:45-52.

93. McLaren R, Weber LA, Brake H, Gardner M, Tanzi M. A multicenter assessment of recombinant factor VIIa off-label usage: clinical experiences and associated outcomes. *Transfusion*. 2005;45:1434-42.
94. O'Connell KA, Perry DJ, Hodgson AJ, O'shaughnessy DF, Laffan MA, Smith OP. Recombinant factor VIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. *Transfusion*. 2003; 43:1711-6.
95. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106:2550-4.

Anexo 1

Recursos documentales

Recursos utilizados en la búsqueda de artículos	
Base de datos	Plataforma
Core databases	
Cochrane Library	http://www.thecochranelibrary.com
CRD Databases (DARE, HTA & NHS EED)	http://nhscrd.york.ac.uk
ECRI	http://members2.ecri.org/Pages/default.aspx
EMBASE	EMBASE.com (http://embase.com/)
Current Contents	ISI Licenced Resource
Medline	Ovid Licenced Resource
CINAHL	Ovid Licenced Resource
Clinical trials	
Clinicaltrials.gov	http://www.clinicaltrials.gov
UK National Research Register	http://www.updatesoftware.com/national/
Guidelines	
Alberta Medical Association Guidelines	http://www.albertadoctors.org
CMA Infobase	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
National Guidelines Clearinghouse	http://www.ngc.gov
Coverage/regulatory/licensing agencies	
Alberta Health and Wellness	http://www.health.gov.ab.ca
Blue Cross/Blue Shield	http://www.bluecares.com/tec/tecasessments.html
Evidence-based resources	
Trip Database	http://www.tripdatabase.com
NLM Gateway	http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd
Grey literature	
Networked Digital Library of Theses and Dissertations (electronic theses and dissertations (ETDs))	http://www.ndltd.org/index.en.html
TESEO	http://teseo.mec.es/teseo/jsp/teseo.jsp
DIALNET tesis	http://dialnet.unirioja.es/servlet/portadatesis
HTA agencies and websites	
CCOHTA	http://www.ccohta.ca
AETMIS	http://www.aetmis.gouv.qc.ca/en/
NICE	http://www.nice.nhs.uk
Other Internet Directories or search resources	
INTUTE	http://www.intute.ac.uk/
Google Scholar	http://www.google.es
Live Search	http://www.live.com/
SCIRUS	http://www.scirus.com/
Alltheweb.com	http://www.alltheweb.com
Copernic	http://www.copernic.com
Literatura en castellano	
LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud	http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=e
IME - Índice Médico Español	

Anexo 2

Estrategia de búsqueda

MEDLINE (Interfaz Ovid)

- #1. exp Factor VIIa/im, ip, me, bi, cs, ph, ch, ge, ul
[Immunology, Isolation & Purification, Metabolism,
Biosynthesis, Chemical Synthesis, Physiology,
Chemistry, Genetics, Ultrastructure] (692)
- #2. *Factor VIIa/ (1042)
- #3. eptacog alpha.ab..... (2)
- #4. exp Factor VIIa/ad, ae, an, pk, pd, st, de, tu,
ec, to [Administration & Dosage, Adverse Effects,
Analysis, Pharmacokinetics, Pharmacology,
Standards, Drug Effects, Therapeutic Use,
Economics, Toxicity] (810)
- #5. 1 not 4 (569)
- #6. " novo seven" or " novoseven " or "recombinant
factor VII" or "eptacog alpha" or "activated
factor vii" or "factor viia").ti. (1390)
- #7. 2 or 3 or 6 (1589)
- #8. 7 not 5 (1246)
- #9. exp *blood coagulation disorders, inherited/ or
*bernard-soulier syndrome/ or *"platelet storage
pool deficiency"/ or *thrombasthenia/ or *"von
willebrand disease"/ or *afibrinogenemia/ or
*"hemorrhagic disease of newborn"/ or *wiskottaldrich
syndrome/..... (21364)
- #10. 8 not 9 (950)
- #11. ("Factor VIII" or "Factor IX" or "inhibitor " or
"congenital" or "inherited").ti. (138940)
- #12. 'Factor VII'.ti. not 6 (1245)
- #13. 10 not (11 or 12) (866)
- #14. limit 13 to animals (84)
- #15. limit 13 to humans [Limit not valid in: Ovid
MEDLINE (R) In-Process & Other Non-Indexed
Citations; records were retained] (820)
- #16. 13 not (14 not 15)..... (830)
- #17. limit 16 to (addresses or biography or classical

	article or comment or dictionary or directory or editorial or festschrift or historical article or in vitro or interview or lectures or legal cases or legislation or letter or news or newspaper article or periodical index or twin study).....	(154)
#18.	16 not 17.....	(676)
#19.	(a adj2 (patient or case)).ti.....	(274622)
#20.	18 not 19.....	(628)
#21.	limit 20 to "all child (0 to 18 years)"	(117)
#22.	limit 20 to "all adult (19 plus years)"	(290)
#23.	20 not (21 not 22).....	(571)
#24.	limit 23 to (clinical trial, all or comparative study or consensus development conference or consensus development conference, nih or controlled clinical trial or evaluation studies or government publications or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or "scientific integrity review" or technical report or validation studies)	(100)
#25.	(appropriateness or random\$ or ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or trip\$) adj (blind\$ or mask\$)).ti,ab.(442548)	
#26.	(CI or 'confidence interval' or 'p=' or 'odds ratio' or `risk' or 'significa\$').ab.	(3166395)
#27.	23 and (25 or 26).....	(271)
#28.	limit 23 to ("costs (specificity)" or "economics (specificity)" or "prognosis (sensitivity)" or "qualitative studies (specificity)" or "reviews (specificity)" or "therapy (optimized)" or "clinical prediction guides (specificity)").....	(161)
#29.	limit 23 to systematic reviews(20)	
#30.	28 or 29	(165)
#31.	24 or 27 or 30.....	(329)
#32.	In-Data-Review.st.....	(83916)
#33.	In-Process.st.	(142132)
#34.	*Factor VII/ae	(41)
#35.	(adverse and (effect\$ or event\$ or reaction or response)).ti,ab.....	(126600)
#36.	23 and (32 or 33 or 34 or 35).....	(80)
#37.	31 or 36	(353)

EMBASE (Interfaz www.embase.com)

#1.	'factor viia'/expl.....	499
#2.	'factor viia'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_ad,dd_cb,dd_do, dd_it,dd_dt,dd_to,dd_pe,dd_pk,dd_pd	304
#3.	'factor viia'/exp/dd_an,dd_cb,dd_cm,dd_dv, dd_ec,dd	694
#4.	#2 NOT #3.....	264
#5.	'recombinant factor vii':ti OR 'factor viia':ti OR 'novoseven':ti OR 'novo seven':ti OR 'eptacog alpha':ti	1.129
#6.	(#1 OR #5) NOT #4	1.928
#7.	'blood clotting factor vii deficiency'/exp OR 'hemophilia'/exp OR ' von willebrand disease'/exp	21.336
#8.	'factor viii':ti OR 'factor ix':ti OR 'hemophilia' ti OR 'inhibitor':ti OR 'congenital':ti OR 'von villebrand':ti	138.456
#9.	#7 OR #8	155.667
#10.	#6 NOT #9	1.382
#11.	#10 AND [animals]/lim	144
#12.	#10 AND [humans]/lim.....	1.035
#13.	#11 NOT #12	107
#14.	#10 NOT #13	1.275
#15.	'bleeding'/exp OR 'bleeding' OR 'hemorrhage'....	365.759
#16.	#14 AND #15	405
#17.	#16 AND ([editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note] /lim)	64
#18.	#16 NOT #17	341
#19.	#18 AND [embase]/lim AND [1980-2007]/py	309

Anexo 3

Guías, escalas y listas de comprobación

GUIA CASPe. 11 PREGUNTAS PARA ENTENDER UN ENSAYO CLÍNICO	
PREGUNTAS DE ELIMINACIÓN	SI / NOSÉ / NO
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: -La población de estudio -La intervención realizada -Los resultados considerados	
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? ¿El seguimiento fue completo? ¿Se interrumpió precozmente el estudio? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	
PREGUNTAS DE DETALLE	
4 ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? - Los pacientes - Los clínicos - El personal del estudio	
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc	
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	
PREGUNTAS DE RESULTADOS	
7 ¿Cuán grande fue el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron? ¿Qué estimadores se usaron?	
8. ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	
CÓMO PUEDEN AYUDAR LOS RESULTADOS	
9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en que afecta eso a la decisión a tomar?	
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero ¿que piensas tú al respecto?	

ESCALA JADAD. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

1. ¿Se describe la aleatorización del estudio?

Si, se describe y es adecuado (1+1)

Solamente se afirma (1)

No se describe o es inadecuado (0)

2. ¿Se describe el estudio como doble ciego?

Si, se describe y es adecuado (1+1)

Solamente se afirma (1)

No se describe o es inadecuado (0)

3. ¿Hay descripción de abandonos y exclusiones?

Si (1)

No (0)

Rango de puntuación: Mala calidad 0-2

*Jadad AR, Moore RA, Canol D, Jenidrenson D, Reynolds DJ, Gavahan BJ, et al: Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clin Trials*.1996.17:1-12.*

**LISTADO DE COMPROBACIÓN PARA INFORMES DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS. INAHTA 2002.**

ITEM	SI	Parcialmente	NO
Información preliminar			
1. ¿Hay datos de contacto para solicitar más información?			
2. ¿Se identifican los autores?			
3. ¿Hay declaración de conflicto de intereses?			
4. ¿Se ha realizado una revisión externa del informe?			
5. Se incluye un resumen estructurado en un lenguaje no especializado?			
¿Por qué?			
6. ¿Se especifica la pregunta de evaluación y el contexto de aplicación?			
7. ¿Se especifica el ámbito cubierto por el informe?			
8. ¿Hay una descripción de la tecnología sanitaria?			
¿Cómo?			
9. ¿Se especifican las fuentes de información empleadas?			
10. ¿Se especifican los criterios de selección de la literatura?			
11. ¿Se especifican los criterios para la interpretación de los datos seleccionados?			
Resultados			
12. Se presentan con claridad los resultados del informe?			
13. ¿Se incluye una interpretación de los resultados del informe?			
¿Qué implica?			
14. Se discuten los hallazgos del informe?			
15. ¿Se han considerado las implicaciones médico-legales?			
16. ¿Las conclusiones del informe están indicadas con claridad?			
17. ¿Hay sugerencias futuras?			

LISTADO DE COMPROBACIÓN PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS. INAHTA 2002.

ITEM		
1. Validez Interna		
1.1. ¿El estudio tienen una apropiada y clara pregunta de investigación?	Bien realizada Adecuadamente dirigida Pobrementemente realizada	No realizada No descrita No aplicable
1.2. ¿Se ha incluido una descripción de la metodología?	Bien realizada Adecuadamente dirigida Pobrementemente realizada	No realizada No descrita No aplicable
1.3. ¿La búsqueda bibliográfica es lo suficientemente rigurosa para identificar los estudios relevantes?	Bien realizada Adecuadamente dirigida Pobrementemente realizada	No realizada No descrita No aplicable
1.4. ¿Se ha considerado y evaluado la calidad de los estudios?	Bien realizada Adecuadamente dirigida Pobrementemente realizada	No realizada No descrita No aplicable
1.5. ¿Hay homogeneidad entre los estudios que permitan su combinación?	Bien realizada Adecuadamente dirigida Pobrementemente realizada	No realizada No descrita No aplicable
2. Seguimiento del estudio		
2.1. ¿En que medida se minimizan los sesgos en el estudio?	++, +, -	
2.2. ¿Si la respuesta es + o - en que dirección afectan los sesgos a los resultados del estudio?		
3. Descripción del estudio		
3.1. ¿Qué tipos de estudios se incluyeron??	Revisiones sistemáticas Ensayos clínicos controlados Cohortes Casos y controles otros	
3.2. ¿Puede esta revisión sistemática responder a la pregunta de investigación?		

Anexo 4

Definiciones utilizadas por el grupo de expertos

- **Antecedentes/riesgo de trombosis:** el paciente haya sufrido un episodio trombótico en los 6 meses previos al sangrado, antecedentes genéticos predisponentes, etc.
- **Coagulopatía:** recuento de plaquetas $\leq 50.000/\text{ml}$, fibrinógeno $\leq 1\text{g/l}$ o aPTT $\geq 1,5$ seg.
- **Coagulopatía dilucional:** Resultado de la dilución de los factores de la coagulación y de las plaquetas causada por la infusión de grandes volúmenes de cristaloides, coloides, hemoderivados administrados para mejorar la oxigenación del paciente.
- **Control de sangrado:** Será un parámetro clínico y que se subdividirá en:
 - Detención completa del sangrado
 - Reducción del sangrado (valoración por parte del facultativo responsable)
 - No control
- **Escala de Glasgow:** Escala que valora el nivel de conciencia. Se divide en tres grupos puntuables de manera independiente que evalúan la apertura de ojos sobre 4 puntos, la respuesta verbal sobre 5 y la motora sobre 6, siendo la puntuación máxima y normal 15 y la mínima 3. Se considera traumatismo craneoencefálico leve al que presenta un Glasgow de 15 a 13 puntos, moderado de 12 a 9 y grave menor o igual a 8.
- **Factores predisponentes de sangrado en la hemorragia aguda intracerebral:** Anomalías anatómicas, sangrados intracerebrales previos que puedan condicionar o favorecer una hemorragia intracerebral aguda como por ejemplo la toma de anticoagulantes orales.
- **Parámetros biológicos alterados:** Hipotermia $< 36,6^{\circ}\text{C}$ y/o Acidosis Ph $< 7,2$.
- **Transfusión:** Transfusión de concentrados de hematíes (≥ 10 U) y otros hemoderivados: plasma, plaquetas, complejo protrombínico.

- **Tratamiento farmacológico:** Administración de agentes farmacológicos con fines hemostáticos (oxitocina en el sangrado uterino, antídotos de los anticoagulantes orales como la Protamina).
- **Tratamiento hemostático:** Administración de otros factores de la coagulación (FEIBA, Autoplex, ATIII, Fibrinógeno, etc) inhibidores de la fibrinólisis. Desmopresina.
- **Tratamiento quirúrgico con fines hemostáticos:** Toda aquella cirugía que tiene como objetivo el control de un sangrado.

Escala de coma de Glasgow: Máx 15 puntos. Mínimo 3.

Apertura de ojos		Respuesta motora		Respuesta verbal	
Puntuación: Ojos abiertos		Puntuación: mejor respuesta		Puntuación: mejor respuesta	
4	Espontáneamente	6	Cumple órdenes	5	Orientado (Autoy T-E)
3	A la voz	5	Localiza el dolor	4	Confuso
2	Al dolor	4	Sólo retira	3	Palabras inapropiadas
1	No responde	3	Flexión anormal	2	Sonidos incomprensibles
		2	Extensión anormal	1	No responde
		1	No responde		

Anexo 5, 6 y 7

Los Anexos 5, 6 y 7 se encuentran como archivos PDF en el CD que se adjunta a este libro.

Anexo 5: Artículos excluidos.

Anexo 6: Resultados de los estudios evaluados.

Anexo 7: Escenarios clínicos.

ISBN 978-84-96990-34-0



9 788496 990340

Precio 10€